BENZOFURANO, BENZOPIRROL, BENZOTIOFENO SUSTITUIDOS Y OTROS INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO ESTRUCTURALMENTE RELACIONADOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. número de acta 62/654.108, presentada el 6 de abril de 2018.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

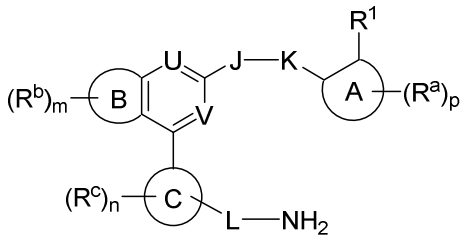
El sistema del complemento es una rama de un sistema inmunológico del organismo que potencia la capacidad de los anticuerpos y las células fagocíticas para destruir y eliminar las partículas foráneas (por ejemplo, patógenos) del organismo. El sistema del complemento comprende un conjunto de proteínas plasmáticas que actúan en conjunto para atacar las formas extracelulares de patógenos e inducen una serie de respuestas inflamatorias para ayudar a pelear la infección. La activación del complemento puede producirse a través de diferentes vías de señalización. Por ejemplo, la activación del complemento puede producirse de manera espontánea en respuesta a determinados patógenos o por unión de anticuerpos a un patógeno. Cuando se activan las proteínas del complemento se inicia una cascada mediante la cual una proteína del complemento induce la activación de la próxima proteína en la secuencia. La activación de un pequeño número de proteínas del complemento al inicio de la vía de señalización se amplifica mucho por cada reacción enzimática sucesiva, resultando en la rápida generación de una respuesta del complemento desproporcionadamente grande. (Marrides, S. *Pharmacological Reviews* 1998, Vol. 50, páginas 59-88). En organismos sanos existen mecanismos reguladores para prevenir la activación descontrolada del complemento.

Cuando se activan, las proteínas del complemento pueden unirse a un patógeno, opsonizarlo para que sean devorados por los fagocitos que portan receptores para el complemento. Luego, fragmentos pequeños de algunas proteínas del complemento actúan como quimioatractantes para reclutar más fagocitos al sitio de activación del complemento, y también para activar a estos fagocitos. Luego, las proteínas del complemento crean huecos o poros en los organismos invasores, llevando a su destrucción. Si bien el complemento cumple un rol importante en la protección del cuerpo contra organismos foráneos, también puede destruir células y tejidos sanos. La activación inapropiada del complemento está implicada en una larga lista de patologías (Morgan, B. *Eur J Clin Invest* 1994, Vol. 24, páginas 219-228)

que afectan el sistema inmunológico, renal, cardiovascular, y neurológico. En consecuencia, existe una necesidad de desarrollar otros inhibidores del complemento, que tengan un potencial terapéutico en el tratamiento de numerosos trastornos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En algunos aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo:



(I);

donde:

el anillo A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo B es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o cicloalquilo;

el anillo C es arilo o heteroarilo;

R^a, en forma independiente en cada instancia, es halógeno, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -NH(heterocicloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), $-N(alquil)_2$, -NHC(O)(alquilo), $-CH(alquil)NH_2$, $-CH(hidroxialquil)NH_2$, $-CH(haloalquil)NH_2$, $-CH(cicloalquil)NH_2$, $-CH(heterocicloalquil)NH_2$, $-CH(aril)NH_2$, $-CH(heteroaril)NH_2$, $-CH_2NHC(O)(alquilo)$, $-C(O)NH_2$, -C(O)(alquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2$(cicloalquilo), $-SO_2$(heterocicloalquilo), $-SO_2$(alquilo), $-SO_2$(arilo), o $-SO_2$(heteroarilo); o se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo;

R^b, en forma independiente en cada instancia, es halógeno, ciano, $-CH_2(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, -alquilen-(polietilenglicol ramificado o no ramificado), -alquilen-O-(polietilenglicol ramificado o no ramificado), o $-NR^jR^k$; o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no

sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, (hidroxi)haloalquilo, hidroxi(cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (heteroarilalcoxi)alquilo, (arilalcoxi)alquilo, (ariloxi)alquilo, ((cicloalquil)alcoxi)alquilo, ((heterocicloalquil)alcoxi)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilen-NR^jR^k, tosilo, -SO_2(alquilo), -SO_2(cicloalquilo), -CO(alquilo), -CO(arilo), -CO(heteroarilo), -CO(cicloalquilo), -CO(heterocicloalquilo), -CONH(alquilo), -CONH(arilalquilo), -CONH(heteroarilalquilo), -$CON(alquil)_2$, -CONH(heterocicloalquilo), y -CONH(cicloalquilo);

R^c, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -NR^jR^k, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -NH_2, -COOH, -CH_2COOH, -CH(NH(CO)(alquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalquil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(heteroarilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(S(alquil))COOH, -CO(NH)CH_2(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)CH_2(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(heteroarilo sustituido o no sustituido), y -CH_2(tetrazolilo);

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

q es un entero entre 1-20;

J es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

K es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

donde al menos uno de J y K es -C(O)-, -CH_2-, o -CH(alquilo)-;

L se selecciona entre el grupo que consiste en una

unión, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-CF_2-$, $-CFR^2-$, -C(O)-, $-C(=NR^L)-$, $-C(=CHR^L)-$, $-S(O)_2-$, y -S(O)-;

donde R^L es H o alquilo;

o donde R^L y una instancia de R^c tomados junto con los átomos participantes forman un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo;

R^j y R^k son en forma independiente entre sí H o se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, aminoalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -CO(arilo), -CO(arilalquilo), -CO(heteroarilalquilo), y -CO((heterocicloalquil)alquilo);

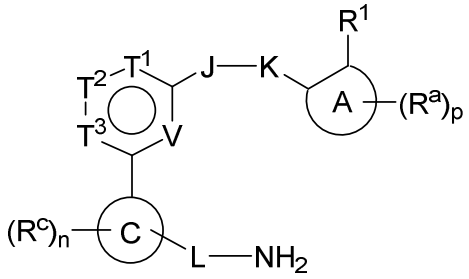
U es N o CR^3;

R^3 es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, haloalquilo, -CN, -CONH2, -CO2H, -CH2CO2H, -NH2, hidroxialquilo, aminoalquilo, -OH, -NH(alquilo), -N(alquilo)2, tioalquilo, or -S(alquilo);

V es N, CH, C(halógeno), o C(alquilo) ; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S*, o una mezcla de *R* y *S*.

En algunos aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-g), y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo:



(II-g);

donde:

el anillo (A) es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo (C) es arilo o heteroarilo;

R^a, en forma independiente en cada instancia, es halógeno, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -NH(heterocicloalq

uilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(alquil)$_2$, -NHC(O)(alquilo), -CH(alquil)NH_2, -CH(hidroxialquil)NH_2, -CH(haloalquil)NH_2, -CH(cicloalquil)NH_2, -CH(heterocicloalquil)NH_2, -CH(aril)NH_2, -CH(heteroaril)NH_2, -CH_2NHC(O)(alquilo), -C(O)NH_2, -C(O)(alquilo), -SO_2NH_2, -SO_2(cicloalquilo), -SO_2(heterocicloalquilo), -SO_2(alquilo), -SO_2(arilo), o -SO_2(heteroarilo); o se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo;

T^1 es N, CH, NR^{T1}, o CR^{T1};

T^2 es NR^{T2} o CR^{T2};

T^3 es N, CH, NR^{T3}, o CR^{T3};

donde:

(a) T^1 es CR^{T1} o NR^{T1}, donde R^{T1} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo cicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^3 es N o CH; o

(b) T^3 es CR^{T3} o NR^{T3}; donde R^{T3} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^1 es N o CH; y

al menos uno de (a) T^2 es NR^{T2}, (b) T^3 es N, o (c) T^1 es NR^{T1};

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste

en -NH_2, -COOH, -CH_2COOH, -CH(NH(CO)(alquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalquil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(heteroarilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(S(alquil))COOH, -CO(NH)CH_2(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)CH_2(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(heteroarilo sustituido o no sustituido), y -CH_2(tetrazolilo);

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

J

es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -

CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

K

es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

R^c, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -NR^jR^k, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

L se selecciona entre el grupo que consiste en una

unión, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CHR^2-, -CF_2-, -CFR^2-, -C(O)-, -C(=NR^L)-, -C(=CH R^L)-, -$S(O)_2$-, y -S(O)-;

donde R^L es H o alquilo;

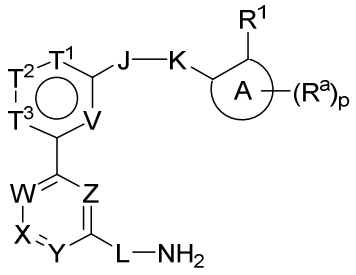
o donde R^L y una instancia de R^c tomados junto con los átomos participantes forman un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo;

V es N o CH; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S*, o una mezcla de *R* y *S*.

En aspectos adicionales, la invención provee compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos del mismo:



(II);

donde:

el anillo  es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

R^a, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano,

hidroxi, -NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -$N(alquil)_2$, -NHC(O)(alquilo), -CH_2N

HC(O)(alquilo), -C(O)NH_2, -C(O)(alquilo), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo;

T^1 es N, CH, NR^{T1}, o CR^{T1};

T^2 es NR^{T2} o CR^{T2};

T^3 es N, CH, NR^{T3}, o CR^{T3};

donde:

(a) T^1 es CR^{T1} o NR^{T1}, donde R^{T1} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo cicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^3 es N o CH; o

(b) T^3 es CR^{T3} o NR^{T3}; donde R^{T3} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^1 es N o CH; y

al menos uno de (a) T^2 es NR^{T2}, (b) T^3 es N, o (c) T^1 es NR^{T1};

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-NH_2$, $-CH_2COOH$, -CH(NH(CO)(alquil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalquil))COOH, $-CO(NH)CH_2$arilo, $-CO(NH)CH_2$heteroarilo, -CO(NH)arilo, y -CO(NH)heteroarilo;

p es 0, 1, o 2;

J es -C(O)-, -NH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, o -CH(alquilo)-;

K es -C(O)-, -NH-, -O-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, o -CH(alquilo)-;

donde al menos uno de J y K es -C(O)-, $-CH_2-$, o -CH(alquilo)-;

W es N, CH, o CR^c;

X es N, CH, o CR^c;

Y es N, CH, o CR^c;

Z es N, CH, o CR^c;

R^c, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-NR^JR^k$, alcoxi, y alquilo;

L se selecciona entre el grupo que consiste en una unión, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-CF_2-$, $-CFR^2-$, -C(O)-, $-C(=NR^L)-$, y $-C(=CHR^L)-$;

donde R^L es H o alquilo;

o donde R^L y una instancia de R^c tomados junto con los átomos participantes forman un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo;

V es N o CH; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S*, o una mezcla de *R* y *S*.

En determinados aspectos, la invención provee una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En determinados aspectos, la invención provee métodos para tratar una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento, que comprende administrar a un sujeto que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es un trastorno inmunológico. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad del sistema nervioso central. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad neurodegenerativa o enfermedad neurológica. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad renal. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad cardiovascular. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en hemoglobinuria nocturna paroxística, síndrome urémico hemolítico atípico, rechazo de trasplante de órgano, miastenia gravis, neuromielitis óptica, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de depósitos densos, enfermedad de aglutininas frías, y síndrome antifosfolípidos catastrófico..

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los inhibidores del sistema del complemento son útiles en métodos y composiciones terapéuticas adecuadas para usar en el tratamiento de trastornos del sistema inmunológico, renal, cardiovascular y neurológico. En la presente se proveen compuestos de fórmulas (I) y (II) y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema del complemento.

Definiciones

Los artículos "uno/a" y "un" se usan en la presente para referirse a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" se refiere a un elemento o más de un elemento.

El término "heteroátomo" es reconocido en el arte y se refiere a un átomo de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y como alternativa oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "alquilo" como se usa en la presente es un término del arte y se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En determinadas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C_1-C_{30} para cadena lineal, C_3-C_{30} para cadena ramificada), y como alternativa, aproximadamente 20 o menos, o 10 o menos. En determinadas formas de realización, el término "alquilo" se refiere a un grupo C_1-C_{10} alquilo. En determinadas formas de realización, el término "alquilo" se refiere a un grupo C_1-C_6 alquilo, por ejemplo un grupo C_1-C_6 alquilo de cadena lineal. En determinadas formas de realización, el término "alquilo" se refiere a un grupo C_3-C_{12} alquilo de cadena ramificada. En determinadas formas de realización, el término "alquilo" se refiere a un grupo C_3-C_8 alquilo de cadena ramificada. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, a título

enunciativo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y n-hexilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos saturados con mono o bicíclicos o con puente, en donde cada uno tiene entre 3 y 12 átomos de carbono. Determinados cicloalquilos tienen entre 5 y 12 átomos de carbono en su estructura de anillo, y pueden tener entre 6 y 10 carbonos en la estructura de anillo. Preferiblemente, el cicloalquilo es (C_3-C_7)cicloalquilo, que representa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los sistemas de anillo cicloalquilos bicíclicos incluyen anillos monocíclicos con puente y anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos con puente contienen un anillo cicloalquilo monocíclico en donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente alquileno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo que hace de puente de la forma -$(CH_2)_w$-, en donde *w* es 1, 2, o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclicos incluyen, a título enunciativo no taxativo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillo bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico con puente o fusionado está unido a la unidad molecular parental mediante cualquier átomo de carbono contenido en el anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas formas de realización, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido.

El término “(cicloalquil)alquilo” como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos cicloalquilo. Un ejemplo de cicloalquilalquilo es el grupo ciclohexilmetilo.

El término “heterocicloalquilo” como se usa en la presente se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático, que incluye, a título enunciativo no taxativo, anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, para evitar confusiones, el grado de insaturación no genera un sistema de anillo aromático, y que tiene entre 3 y 12 átomos que incluyen por lo menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Con el propósito de ejemplificación, que no debe interpretarse como limitante del alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiiranilo, tiirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, azetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo, dioxetanilo, dioxetenilo, ditietanilo, ditietilo, dioxalanilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, azepinas, azetidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (sulfona de tiomorfolino), tiopiranilo, tritianilo, y 2-azobiciclo[3.1.0]hexano. Un grupo alquilo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se describe más adelante.

El término “(heterocicloalquil)alquilo” como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilos (es decir, heterociclilo).

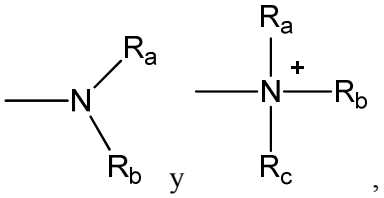
El término “alquenilo” como se usa en la presente se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos y que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-

heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo. El o los enlaces insaturados del grupo alquenilo pueden estar localizados en cualquier lado en la unidad y pueden tener la configuración (Z) o la (E) respecto a uno o más enlaces dobles.

El término "alquinilo" como se usa en la presente se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, a acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "alquileno" es reconocido en el arte, y como se usa en la presente se refiere a un diradical obtenido por eliminación de dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo, como se definió precedentemente. En una forma de realización un alquileno se refiere a un alcano disustituido, es decir, un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, unidades aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo), ciano, o similares. Es decir, en una forma de realización, un "alquilo sustituido" es un "alquileno".

El término "amino" es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a aminas sin sustituir y sustituidas, por ejemplo, una unidad que puede representarse mediante las fórmulas generales:



en donde R_a, R_b, y R_c representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_x-R_d$, o R_a y R_b, en conjunto con el átomo de N al cual están unidos por completo a un heterociclo que tiene entre 4 y 8 átomos en la estructura de anillo; R_d representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo o un policiclilo; y x es

cero o un entero en el rango de entre 1 y 8. En determinadas formas de realización, solo uno de R_a o R_b puede ser un carbonilo, por ejemplo, R_a, R_b, y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras formas de realización, R_a y R_b (y opcionalmente R_c) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o $-(CH_2)_x-R_d$. En determinadas formas de realización, el término "amino" se refiere a $–NH_2$.

En determinadas formas de realización, el término "alquilamino" se refiere a -NH(alquil).

En determinadas formas de realización, el término "dialquilamino" se refiere a $-N(alquil)_2$.

El término "amido", como se usa en la presente, se refiere a -NHC(=O)-, en donde el grupo amido está unido a la unidad molecular parental a través del nitrógeno. Los ejemplos de amido incluyen alquilamido tal como $CH_3C(=O)N(H)-$ y $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$.

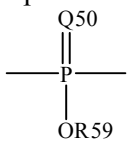
El término "acilo" es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a cualquier grupo o radical de la forma RCO- en donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo. Los grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoilo, y malonilo.

El término "aminoalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amino. En una forma de realización, el término "aminoalquilo" se refiere a un grupo aminometilo, es decir, $-CH_2NH_2$.

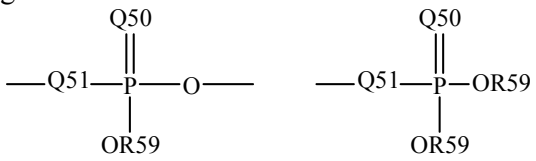
El término "aminoacilo" es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a un grupo acilo sustituido con uno o más grupos amino.

El término "aminotionilo" como se usa en la presente se refiere a un análogo de un aminoacilo en el cual el O de RC(O)- ha sido reemplazado por azufre, por lo tanto tiene la forma RC(S)-.

El término "fosforilo" es un término del arte y como se usa en la presente puede representarse en general por la fórmula:



en donde Q50 representa S o O, y R59 representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo; por ejemplo, -P(O)(OMe)- o -$P(O)(OH)_2$. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforiloalquilo puede ser representado por las fórmulas generales:



en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se definen precedentemente, y Q51 representa O, S o N; por ejemplo, -O-P(O)(OH)OMe o -NH-$P(O)(OH)_2$. Cuando Q50 es S, la unidad fosforilo es un "fosforotioato".

El término "aminofosforilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo fosforilo sustituido con por lo menos un grupo amino, como se define en la presente; por ejemplo, -$P(O)(OH)NMe_2$.

El término "azida" o "azido", como se usa en la presente, se refiere a un grupo $–N_3$.

El término "carbonilo" como se usa en la presente se refiere a -C(=O)-.

El término "tiocarbonilo" como se usa en la presente se refiere a -C(=S)-.

El término "alquilfosforilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo fosforilo sustituido con por lo menos un grupo alquilo, como se define en la presente; por ejemplo, -P(O)(OH)Me.

El término "alquiltio" como se usa en la presente se refiere a alquil-S-. El término "(alquiltio)alquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo alquiltio.

El término "carboxilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo -CO_2H.

El término "arilo" es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a incluye grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno, y pireno. Típicamente, un grupo arilo contiene entre 6 y 10 átomos carbono de anillo (es decir, (C_6-C_{10})arilo). El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, tal como halógeno, azida, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio,

sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, unidades aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo), ciano, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en donde por lo menos uno de los anillos es un hidrocabono aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclilos. En determinadas formas de realización, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo.

El término "heteroarilo" es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a un grupo aromático monocíclico, bicíclico, y policíclico que tiene entre 3 y 12 átomos totales que incluyen uno o más heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre en la estructura de anillo. Los grupos heteroarilo ejemplificativos incluyen azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrahidroindolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo o tropanilo, y similares. El "heteroarilo" puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes tal como halógeno, azida, alquilo, arilalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, unidades aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo), ciano, o similares. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclico en donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en donde por lo menos uno de los anillos es un grupo aromático que tiene uno o más heteroátomos en la estructura de anillo, por ejemplo, los otros anillos cíclicos

pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclilos.

El término “aralquilo” o “arilalquilo” es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en donde la unidad está unida a la molécula parental a través del grupo alquilo.

El término “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo, unido a la unidad molecular parental a través del grupo alquilo.

El término “alcoxilo” como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, ter-butoxilo, pentiloxilo, y hexiloxilo.

El término “alcoxialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo alcoxilo.

El término “alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo alcoxilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un grupo carbonilo, representado por -C(=O)-, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y *ter*-butoxicarbonilo.

El término “alquilcarbonilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término “arilcarbonilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, benzoilo y (2-piridinilo)carbonilo.

El término “alquilcarboniloxilo” y “arilcarboniloxilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, acetiloxilo, etilcarboniloxilo, y *ter*-butilcarboniloxilo. Los ejemplos representativos de arilcarboniloxilo incluyen, a título enunciativo no taxativo fenilocarboniloxilo.

El término “alquenoxilo” o “alquenoxilo” se refiere a un grupo alquenilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquenoxilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, 2-propen-1-oxilo (es decir, CH_2=CH-CH_2-O-) y viniloxilo (es decir, CH_2=CH-O-).

El término “ariloxilo” como se usa en la presente se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término “heteroariloxilo” como se usa en la presente se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente, unido a la unidad molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término “carbociclilo” como se usa en la presente se refiere a un radical hidrocarbono monocíclico o multicíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono que está completamente saturado o que tiene uno o más enlaces insaturados, y para evitar confusiones, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillo aromático (por ejemplo, fenilo). Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen 1-ciclopropilo, 1-ciclobutilo, 2-ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclohexilo, 1-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilometilo.

El término “ciano” es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a –CN.

El término “halo” es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a –F, –Cl, –Br, o –I.

El término “haloalquilo” como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde algunos o todos los hidrógenos están reemplazados por átomos halógeno.

El término “hidroxilo” es un término del arte y como se usa en la presente se refiere a –OH.

El término “hidroxialquilo”, como se usa en la presente, se refiere a por lo menos un grupo hidroxilo, como se define en la presente, que está unido a la unidad molecular parental a través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, a título enunciativo no taxativo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

El término “sililo”, como se usa en la presente, incluye derivados hidrocarbilo del grupo sililo (H_3Si-) (es decir, (hidrocarbil)$_3$Si–), en donde los grupos hidrocarbilo son grupos univalentes formados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarbono, por ejemplo, etilo, fenilo. Los grupos hidrocarbilos puede ser combinaciones de diferentes grupos que pueden variarse con el objetivo de proveer un número de grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS), ter-butildifenilosililo (TBDPS), ter-butildimetilsililo (TBS/TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metil (SEM).

El término “sililoxilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo sililo, como se define en la presente, que está unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno.

Determinados compuestos contenidos en composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, que incluyen los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que caen dentro del alcance de la invención. Puede haber presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, se encuentran incluidos en esta invención.

Si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, en donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde

para proveer los enantiómeros deseados puros. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por resolución de los diastereómeros formados de esa manera con medios de cristalización fraccional o cromatográficos bien conocidos en el arte, y la recuperación posterior de los enantiómeros puros.

Se comprenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la salvedad implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución genera un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre transformación espontáneamente tal como por rearreglo, fragmentación, descomposición, ciclización, eliminación, u otra reacción.

El término "sustituido" también contempla que incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y sin ramificar, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en la presente precedentemente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Con los propósitos de esta invención, los heteroátomos tal como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfaga las valencias de los heteroátomos. Esta invención no tiene como intención estar limitada de ningún modo por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

Como se usa en la presente, el término "sustituido o sin sustituir" cuando precede una lista de unidades químicas se refiere a que la lista de unidades químicas que están a continuación están cada una sustituida o sin sustituir. Por ejemplo, "arilo, heteroarilo, y cicloalquilo sustituido o sin sustituir" se refiere un arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

La expresión "grupo protector", como se usa en la presente, se refiere a sustituyentes temporales que protegen a un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones

químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores ha sido revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2da ed.; Wiley: New York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Para los propósitos de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ta Ed., 1986-87, cubierta interior.

En la presente se usan otros términos de química de acuerdo con el uso convencional en el arte, como se ejemplifica en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, que se incorpora a la presente a modo de referencia). A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por una persona con experiencia en el arte al cual pertenece esta invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico, y otros ácidos. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables pueden incluir formas en donde la proporción de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula I. Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de compuesto de Fórmula I por molécula de ácido tartárico.

El término "profármaco" como se usa en la presente se refiere a un compuesto que puede ser metabolizado *in vivo* para proveer un compuesto de fórmula I o II. Por lo tanto los

profármacos incluyen compuestos que pueden prepararse mediante modificación de uno o más grupos funcionales en un compuesto de fórmula I o II para proveer un compuesto correspondiente que puede ser metabolizado *in vivo* para proveer un compuesto de fórmula I o II. Dichas modificaciones son conocidas en el arte. Por ejemplo, uno o más grupos hidroxilo o grupos amina en un compuesto de fórmula I o II pueden ser acilados con grupos alquil-C(═O)- o con residuos de aminoácidos para proveer un profármaco.

Las formas profármaco de un compuesto que porta diferentes grupos funcionales que contienen nitrógeno (amino, hidroxiamino, amida, etc.) pueden incluir los siguientes tipos de derivados, en donde cada grupo R_p puede ser individualmente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclo, alquilarilo, arilalquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo o cicloalquenilo.

(a) Carboxamidas, representadas como —$NHC(O)R_p$

(b) Carbamatos, representados como —$NHC(O)OR_p$

(c) Carbamatos de (acilooxi)alquilo, representados como $NHC(O)OROC(O)R_p$

(d) Enaminas, representadas como —$NHCR(═CHCO_2R_p)$ o —$NHCR(═CHCONR_pR_p)$

(e) Bases de Schiff, representadas como —$N═CR_pR_p$

(f) Bases de Mannich (de compuestos carboximida), representadas como $RCONHCH_2NR_pR_p$

Las preparaciones de dichos derivados de profármaco se escriben en diferentes fuentes de la literatura (son ejemplos: Alexander y col., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin y col., PCT WO0041531, p. 30).

Las formas profármaco de compuestos que portan carboxilo incluyen ésteres (—CO_2R_m), en donde el grupo R_m corresponde a cualquier alcohol cuya liberación en el cuerpo a través de procesos enzimáticos o hidrolíticos podría ser en niveles farmacéuticamente aceptables. Otro profármaco derivado de una forma de ácido carboxílico de la divulgación puede ser un tipo de sal cuaternaria de la estructura descrita por Bodor y col., J. Med. Chem. 1980, 23, 469.

Los términos “vehículo” y “vehículo farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o transportador con que se administra o formula un compuesto para la administración. Los ejemplos no limitantes de dichos vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen líquidos, tales como agua, solución salina, y aceites; y sólidos, tales como goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, saborizantes, y colorantes. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente adecuados se describen en *Remington’s Pharmaceutical Sciences* de E.W. Martin, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

El término “tratar” como se usa en la presente se refiere a prevenir, detener o enlentecer la progresión de, o eliminar una enfermedad o condición en un sujeto. En una forma de realización “tratar” se refiere a detener o enlentecer la progresión de, o eliminar una enfermedad o condición en un sujeto. En una forma de realización, “tratar” se refiere a reducir por lo menos una manifestación objetiva de una enfermedad o condición en un sujeto.

El término “cantidad eficaz” como se usa en la presente se refiere a una cantidad que es suficiente para generar un efecto deseado.

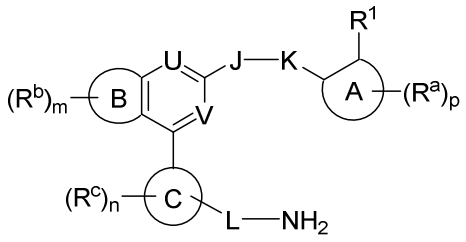
El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en la presente se refiere a una cantidad que es suficiente para generar un efecto terapéutico deseado.

El término “inhibir” como se usa en la presente se refiere a disminuir en una cantidad o medida que puede medirse de manera objetiva. En diferentes formas de realización “inhibir” se refiere a disminuir en por lo menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 95 por ciento en comparación con un control relevante. En una forma de realización “inhibir” se refiere a disminuir 100 por ciento, es decir, detener o eliminar.

El término “sujeto” como se usa en la presente se refiere a un mamífero. En diferentes formas de realización, un sujeto es un ratón, rata, conejo, gato, perro, cerdo, oveja, caballo, vaca, o primate no humano. En una forma de realización, un sujeto es un humano.

Compuestos

La presente invención provee compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos del mismo:



(I);

donde:

el anillo (A) es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo (B) es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o cicloalquilo;

el anillo (C) es arilo o heteroarilo;

R^a, en forma independiente en cada instancia, es halógeno, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -NH(heterocicloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), $-N(alquil)_2$, -NHC(O)(alquilo), $-CH(alquil)NH_2$, $-CH(hidroxialquil)NH_2$, $-CH(haloalquil)NH_2$, $-CH(cicloalquil)NH_2$, $-CH(heterocicloalquil)NH_2$, $-CH(aril)NH_2$, $-CH(heteroaril)NH_2$, $-CH_2NHC(O)$(alquilo), $-C(O)NH_2$, -C(O)(alquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2$(cicloalquilo), $-SO_2$(heterocicloalquilo), $-SO_2$(alquilo), $-SO_2$(arilo), o $-SO_2$(heteroarilo); o se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo;

R^b, en forma independiente en cada instancia, es halógeno, ciano, $-CH_2(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, -alquilen-(polietilenglicol ramificado o no ramificado), -alquilen-O-(polietilenglicol ramificado o no ramificado), o $-NR^jR^k$; o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, (hidroxi)haloalquilo, hidroxi(cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (heteroarilalcoxi)alquilo, (arilalcoxi)alquilo, (ariloxi)alquilo, ((cicloalquil)alcoxi)alquilo, ((heterocicloalquil)alcoxi)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilen-NR^jR^k, tosilo, $-SO_2$(alquilo), $-SO_2$(cicloalquilo), -CO(alquilo), -CO(arilo), -CO(heteroarilo), -CO(cicloalquilo), -CO(heterocicloalquilo), -CONH(alquilo), -CONH(a

rilalquilo), -CONH(heteroarilalquilo), -CON(alquil)$_2$, -CONH(heterocicloalquilo), y -CONH(cicloalquilo);

R^c, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -NR^jR^k, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -NH_2, -COOH, -CH_2COOH, -CH(NH(CO)(alquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalquil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(heteroarilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(S(alquil))COOH, -CO(NH)CH_2(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)CH_2(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(heteroarilo sustituido o no sustituido), y -CH_2(tetrazolilo);

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

q es es un entero entre 1-20;

J es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

K es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

donde al menos uno de J y K es -C(O)-, -CH_2-, o -CH(alquilo)-;

L se selecciona entre el grupo que consiste en una unión, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CHR^2-, -CF_2-, -CFR^2-, -C(O)-, -C(=NR^L)-, -C(=CHR^L)-, -$S(O)_2$-, y -S(O)-;

donde R^L es H o alquilo;

o donde R^L y una instancia de R^c tomados junto con los átomos participantes forman un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo;

R^j y R^k son en forma independiente entre sí H o se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, aminoalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -CO(arilo), -CO(arilalquilo), -CO(heteroarilalquilo), y -CO((heterocicloalquil)alquilo);

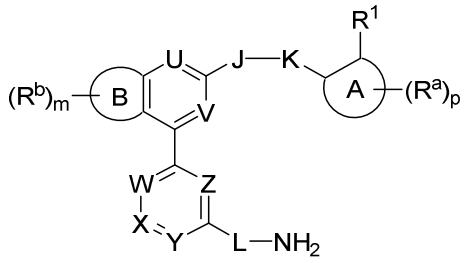
U es N o CR^3;

R^3 es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, haloalquilo, -CN, -CONH2, -CO2H, -CH2CO2H, -NH2, hidroxialquilo, aminoalquilo, -OH, -NH(alquilo), -N(alquilo)2, tioalquilo, or -S(alquilo);

V es N, CH, C(halógeno), o C(alquilo); y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S*, o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de la fórmula (Ia):



(Ia);

donde:

W es N, CH, o CR^c;

X es N, CH, o CR^c;

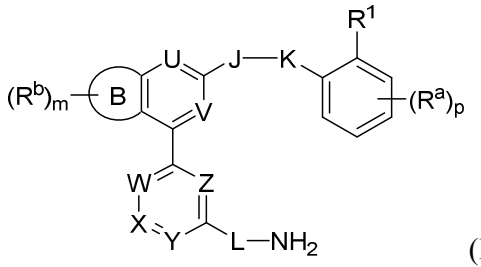
Y es N, CH, o CR^c; y

Z es N, CH, o CR^c.

En algunas formas de realización, el anillo (A) es naftilo, indenilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, fenilo, benzofuranilo, tiofenilo, o piridinilo.

En algunas formas de realización, el anillo (A) es fenilo, tiofenilo, o piridinilo, preferiblemente fenilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de la fórmula (Ib):



(Ib).

En algunas formas de realización, p es 1.

En algunas de dichas formas de realización, R^a es halógeno, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), $-N(alquil)_2$, -NHC(O)(alquilo), $-CH_2NHC(O)$(alquilo), $-C(O)NH_2$, o -C(O)(alquilo); o se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo.

En otras de dichas formas de realización, R^a es halógeno, ciano, $-NH_2$, -NH(Ac), $-C(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, hidroximetilo, o arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, alcoxi, alquilo, o aminoalquilo.

En otras de dichas formas de realización, R^a es halógeno, -NH(Ac), $-C(O)CH_3$, o arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, cicloalquilo, alcoxi, alquilo, o aminoalquilo. En aun otras de dichas formas de realización, R^a es alquilo, cicloalquilo, o halógeno.

De manera alternativa, en algunas formas de realización, p es 0.

En algunas formas de realización, R^1 es $-CH_2COOH$.

De manera alternativa, en algunas formas de realización, R^1 es $-CO(NH)CH_2$(arilo sustituido o no sustituido).

En algunas formas de realización:

J es -C(O)-, -NH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-; y

K es -C(O)-, -NH-, -O-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, o -N(C(O)arilalquil)-.

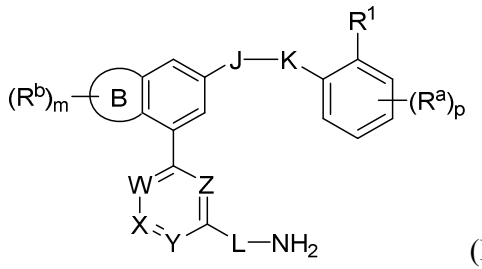
En algunas formas de realización, -J–K– se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, y $-CH_2O-$, preferiblemente $-CH_2O-$.

En algunas formas de realización, U es N o CR3, y R3 es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, o haloalquilo.

En algunas formas de realización, U es CH. En otras formas de realización, V es CH.

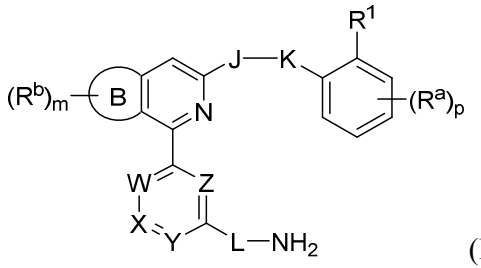
De manera alternativa, en algunas formas de realización, U es CR^3 y R^3 es H, halógeno, alquilo, alcoxi, o haloalquilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de la fórmula (Ic):



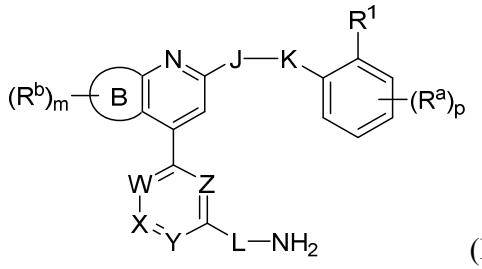
(Ic).

De manera alternativa, en algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de la fórmula (Id):



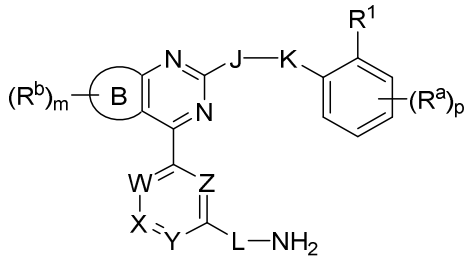
(Id).

En aun otras formas de realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de la fórmula (Ie):



(Ie).

En aun otras formas de realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de la fórmula (If):



(If).

En cualquiera de las formas de realización precedentes, el anillo B puede ser heteroarilo. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el anillo B es furilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, o imidazolilo. En otras formas de realización, el anillo B es furilo, tiofenilo, o pirrolilo, preferiblemente furilo.

En algunas formas de realización, m es 0.

En formas de realización alternativas, m es 1. En algunas de dichas formas de realización, R^b, en forma independiente en cada instancia, es halógeno, ciano, $-CH_2(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, o $-NR^jR^k$; o se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, (hidroxi)haloalquilo, hidroxi(cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (heteroarilalcoxi)alquilo, (arilalcoxi)alquilo, (ariloxi)alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquilen-NR^jR^k, tosilo, $-SO_2$(alquilo), $-SO_2$(cicloalquilo), -CO(alquilo), -CO(cicloalquilo), -CONH(alquilo), -CONH(arilalquilo), $-CON(alquil)_2$, y -CONH(cicloalquilo).

En algunas formas de realización, q es un entero entre 1-5.

En otras de dichas formas de realización, R^b se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, y (cicloalquil)alquilo. En formas de realización alternativas, R^b es -alquilen-NR^jR^k sustituido o no sustituido.

En otras formas de realización alternativas, m es 2. En algunas de dichas formas de realización, cada R^b es alquilo.

En algunas formas de realización, cada uno de W, X, Y, y Z es CH.

En algunas formas de realización, al menos uno de W, X, Y, y Z es CR^c. Por ejemplo, Z puede ser CR^c y/o Y puede ser CR^c. En algunas de dichas formas de realización, R^c se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-NR^JR^k$, alcoxi, y alquilo. En ciertas formas de realización preferidas, R^c es halógeno, por ejemplo, fluoruro.

De manera alternativa, al menos uno de W, X, Y, y Z es N. Por ejemplo, Z puede ser N. De manera alternativa, Y puede ser N.

En algunas formas de realización, L se selecciona entre el grupo que consiste en una unión, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-CF_2-$, $-CFR^2-$, -C(O)-, $-C(=NR^L)-$, y $-C(=CHR^L)-$.

En algunas formas de realización, L es $-CH_2-$.

En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (I):

el anillo 

es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo 

es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o cicloalquilo;

el anillo 

es arilo o heteroarilo;

R^a, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), $-N(alquil)_2$, -NHC(O)(alquilo), $-CH_2N$HC(O)(alquilo), $-C(O)NH_2$, -C(O)(alquilo), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo;

R^b, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, $-NR^JR^k$, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, (hidroxi)haloalquilo, hidroxi(cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquilen-NR^JR^k, tosilo, $-SO_2$(alquilo), $-SO_2$(cicloalquilo), -CO(alquilo), -CO(cicloalquilo), -CO NH(alquilo), $-CON(alquil)_2$, y -CONH(cicloalquilo);

R^c, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-NR^JR^k$, alcoxi, y alquilo;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste

en $-NH_2$, $-CH_2COOH$, -CH(NH(CO)(alquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalquil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilo sustituido cicloalquil))COOH, $-CO(NH)CH_2$arilo, $-CO(NH)CH_2$heteroarilo, -CO(NH)arilo, y -CO(NH)heteroarilo;

n es 0, 1, o 2;

m es 0, 1, o 2;

p es 0, 1, o 2;

J es -C(O)-, -NH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, o -CH(alquilo)-;

K es -C(O)-, -NH-, -O-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, o -CH(alquilo)-;

donde al menos uno de J y K es -C(O)-, $-CH_2-$, o -CH(alquilo)-;

L se selecciona entre el grupo que consiste en una

unión, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-CF_2-$, $-CFR^2-$, -C(O)-, $-C(=NR^L)-$,

y $-C(=CHR^L)-$;

donde R^L es H o alquilo;

o donde R^L y una instancia de R^c tomados junto con los átomos participantes forman un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo;

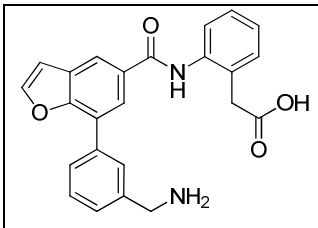
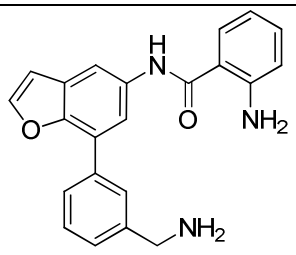
R^j y R^k se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en H, alquilo, aminoalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, y heterocicloalquilo;

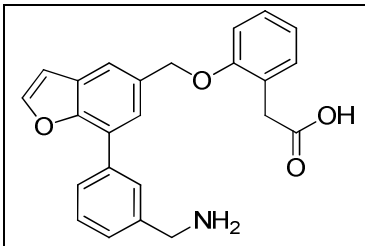
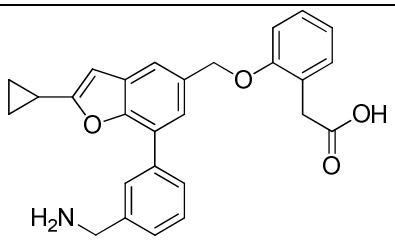
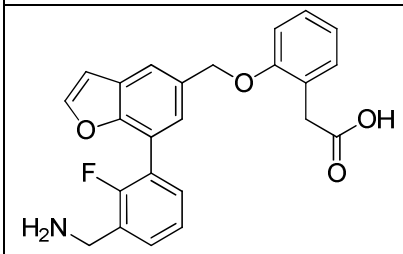
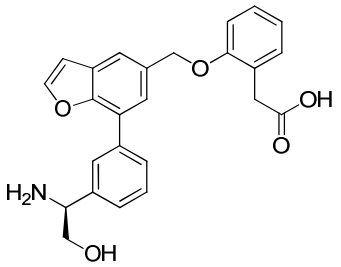
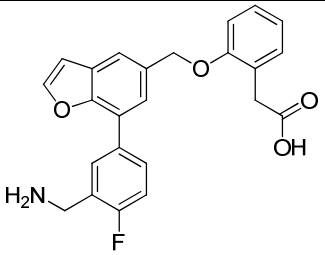
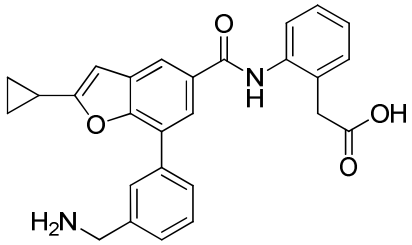
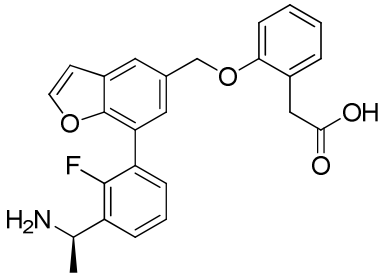
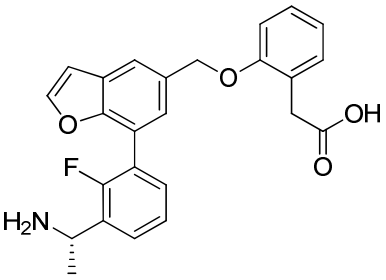
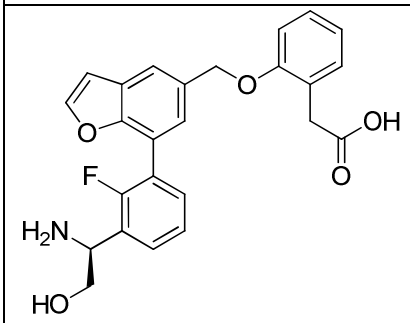
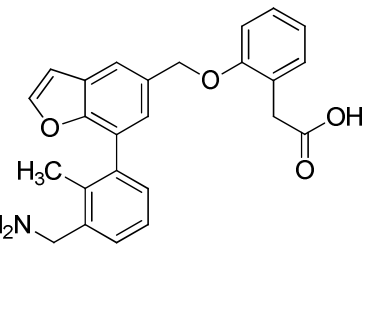
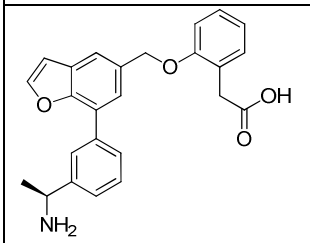
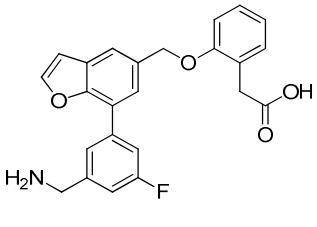
U es N o CR^3;

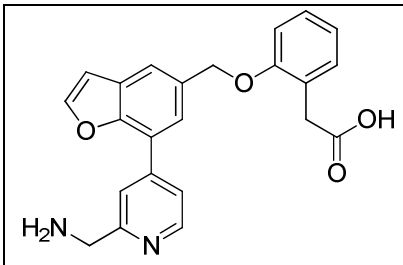
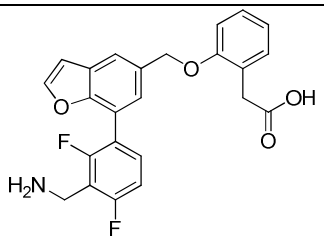
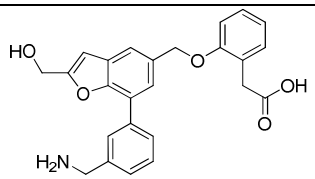
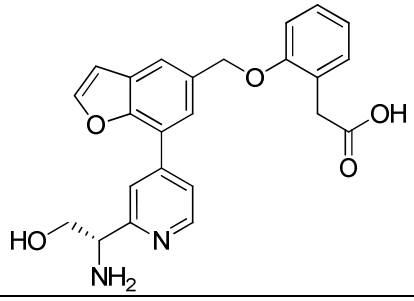
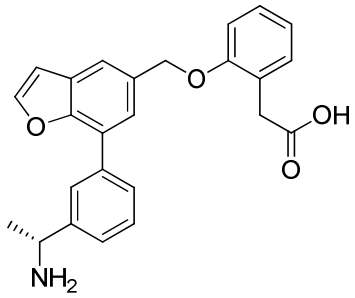
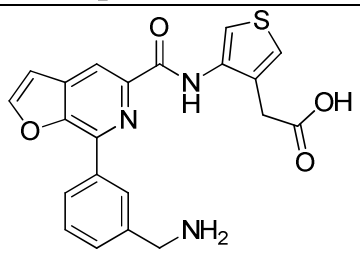
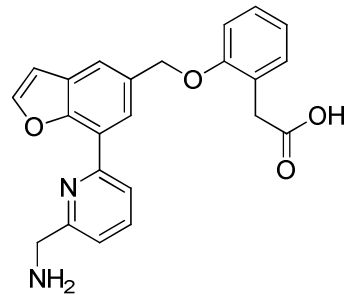
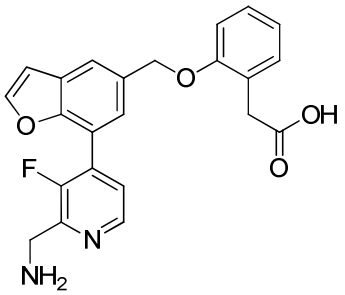
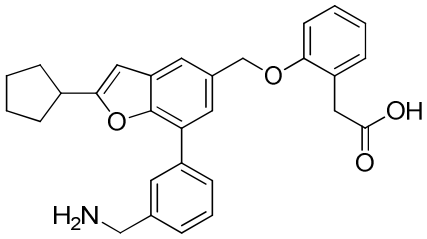
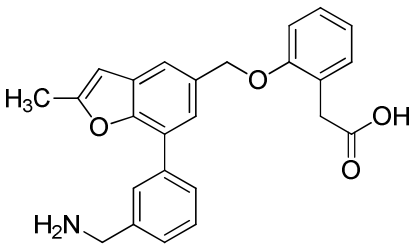
R^3 es H, halógeno, alquilo, alcoxi, o haloalquilo; y

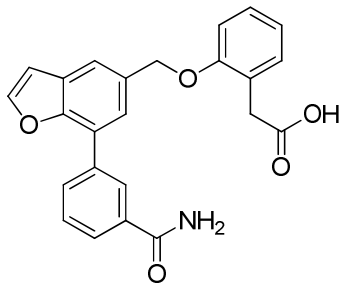
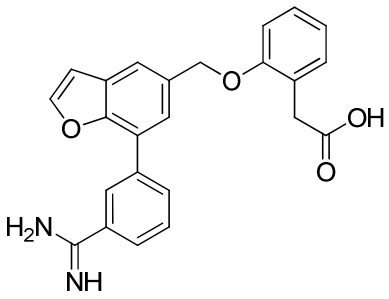
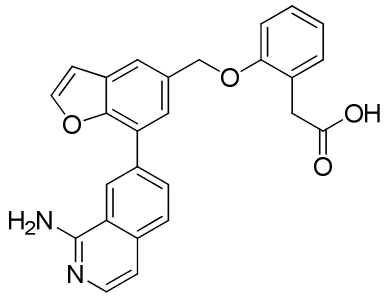
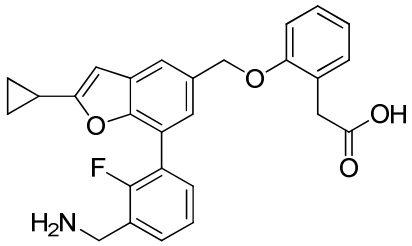
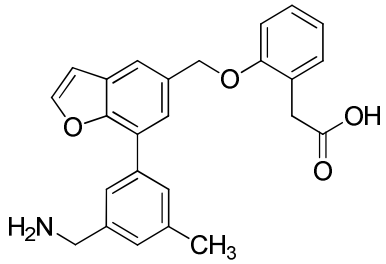
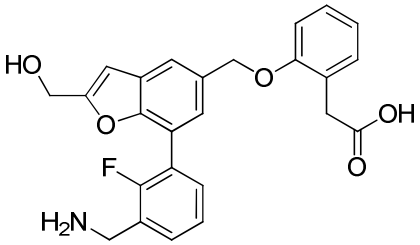
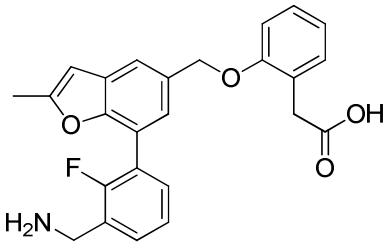
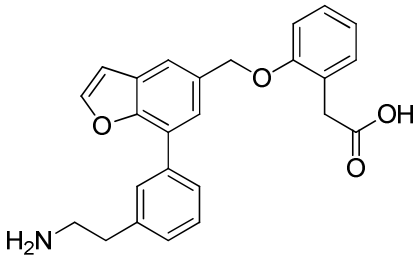
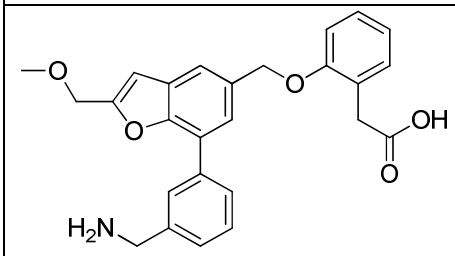
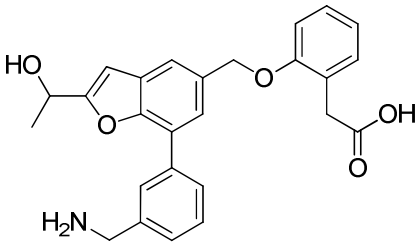
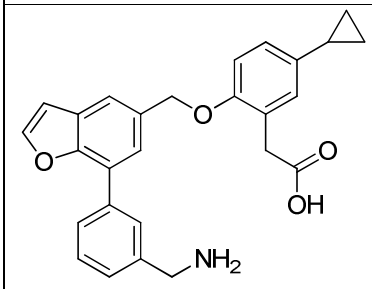
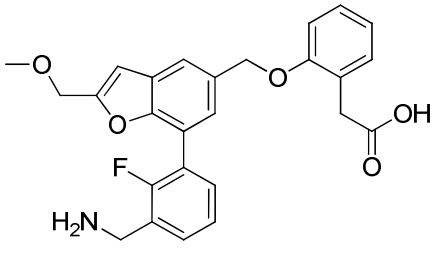
V es N o CH.

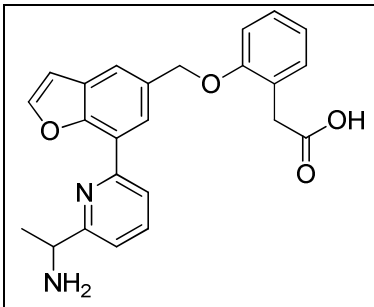
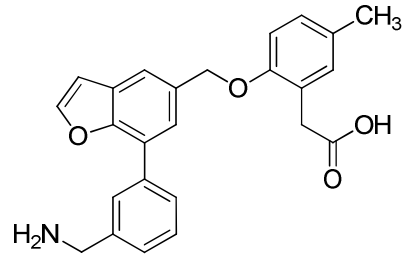
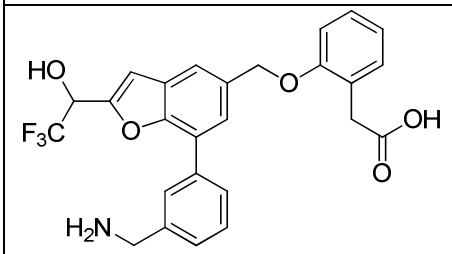
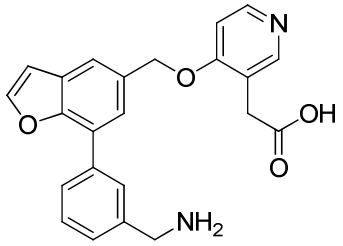
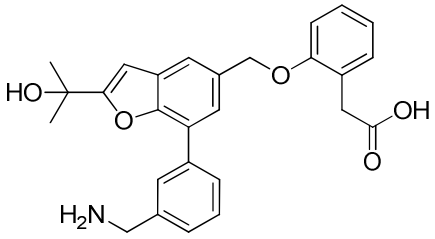
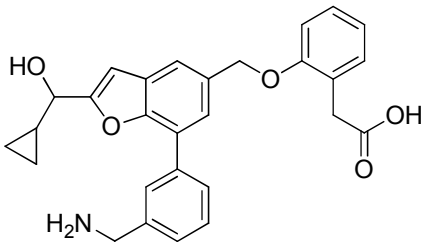
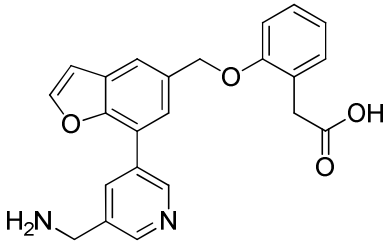
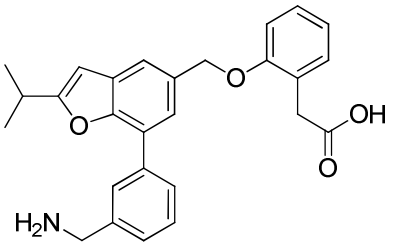
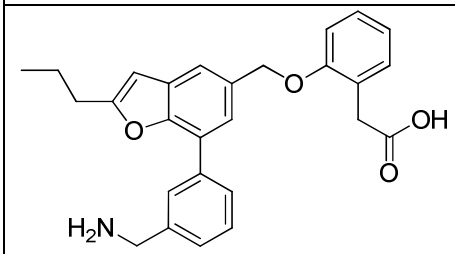
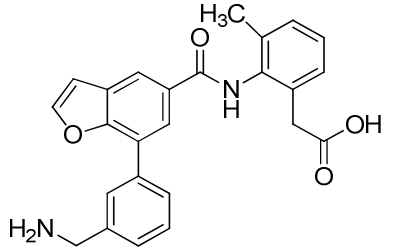
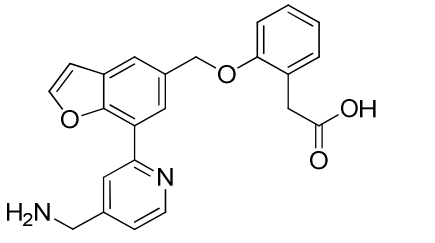
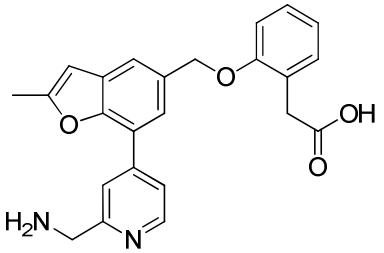
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre la siguiente tabla de compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos:

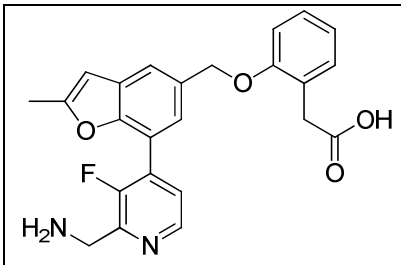
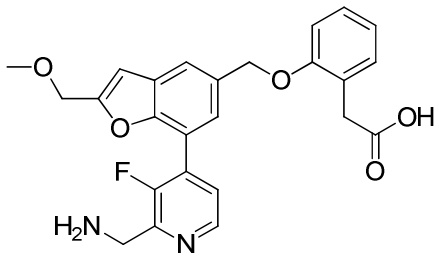
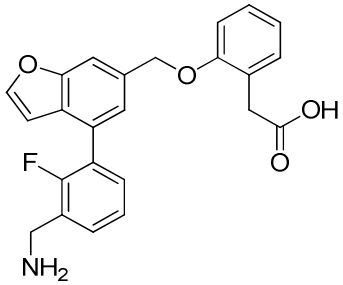
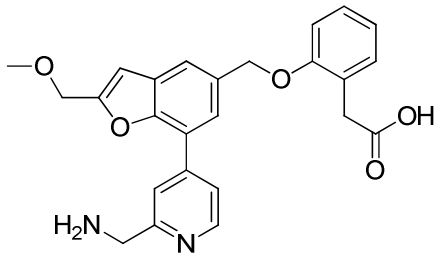
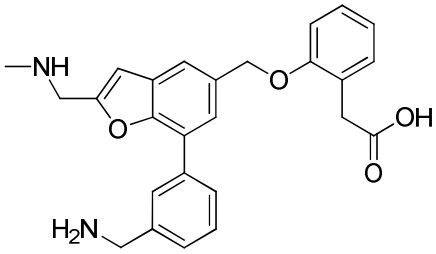
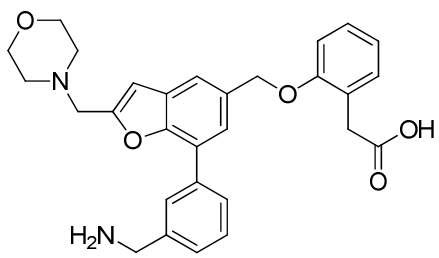
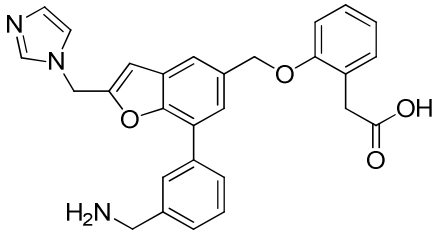
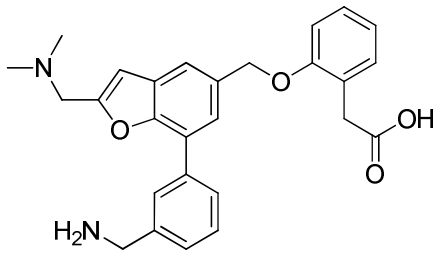
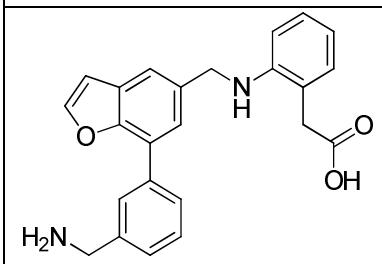
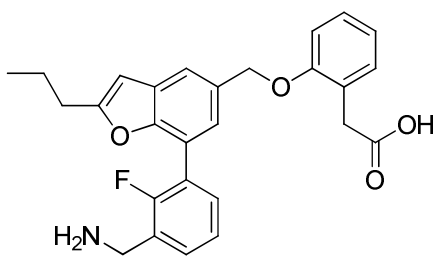
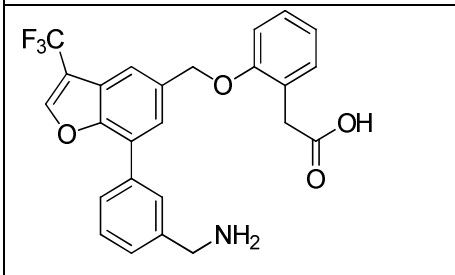
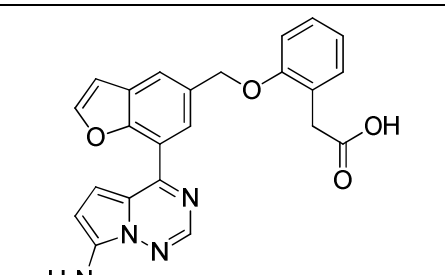
	

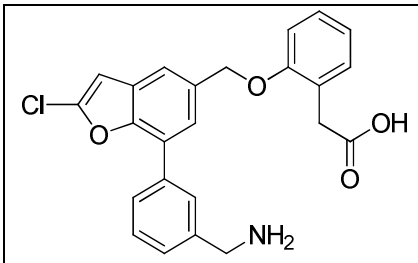
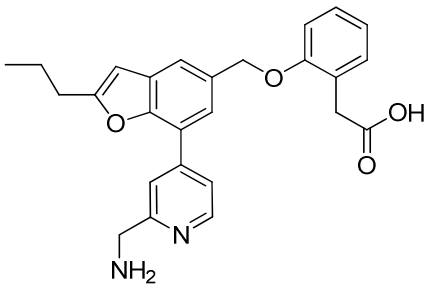
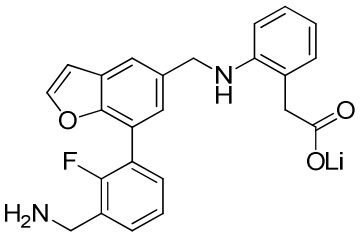
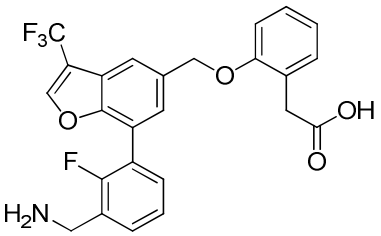
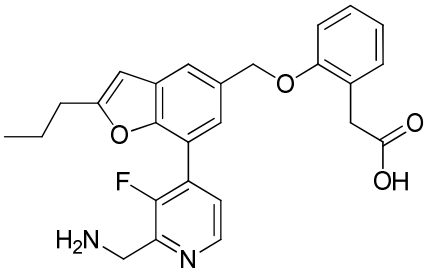
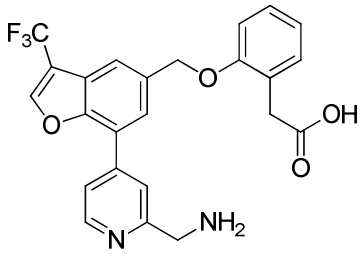
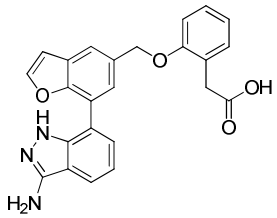
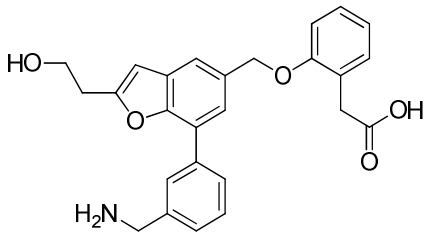
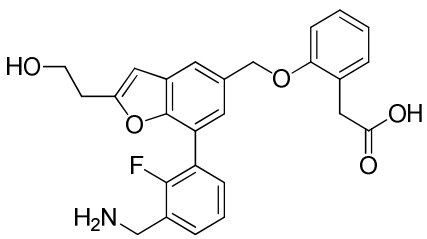
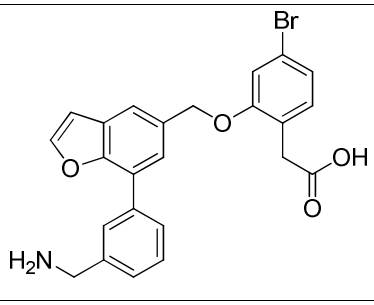
	
	
	
	
	
	

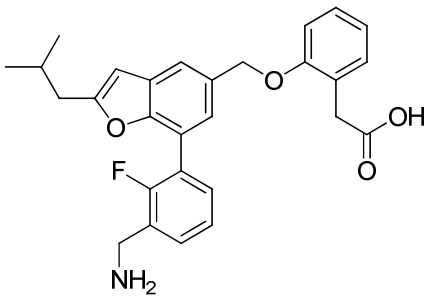
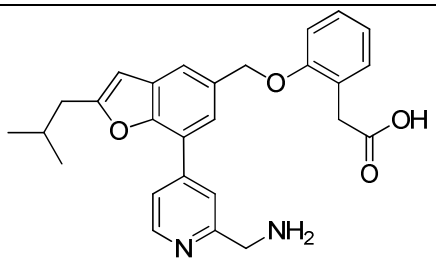
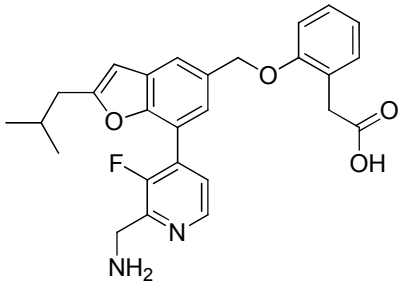
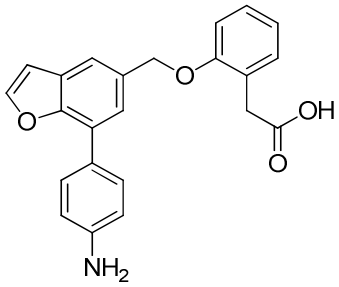
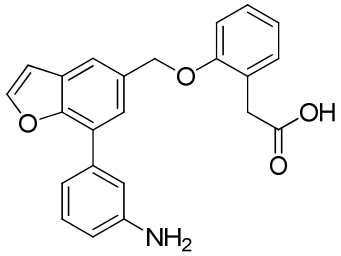
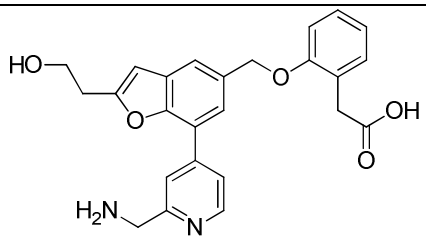
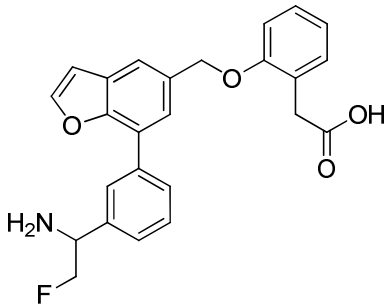
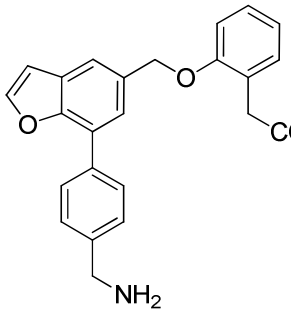
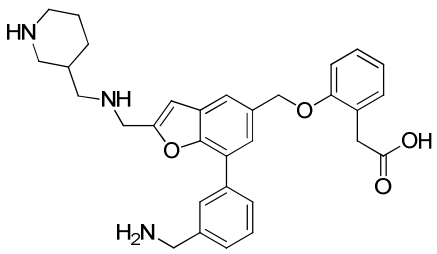
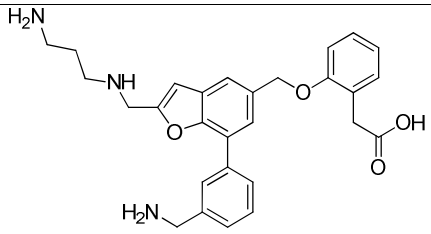
	
	
	
	
	

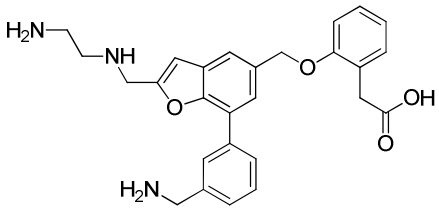
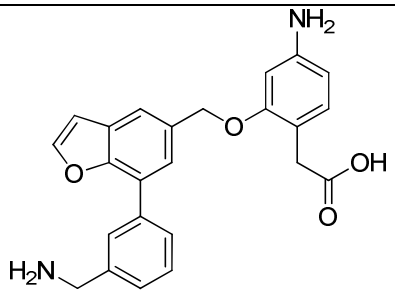
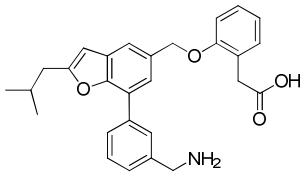
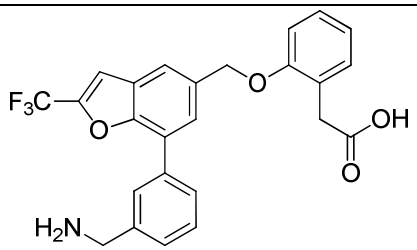
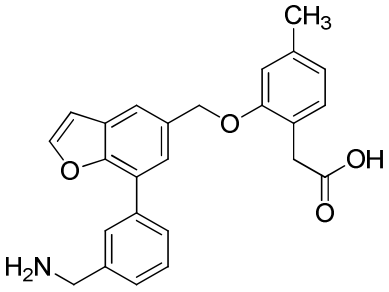
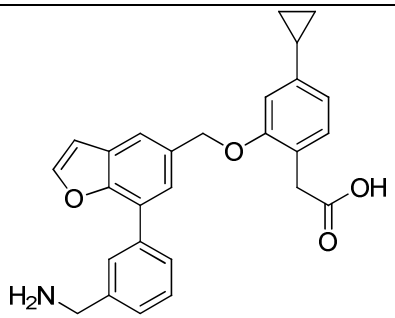
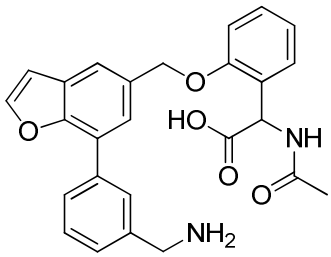
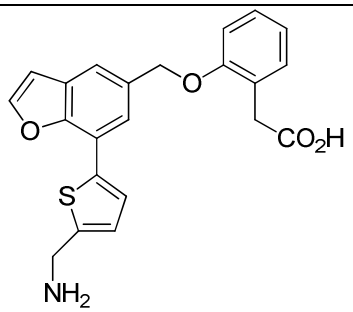
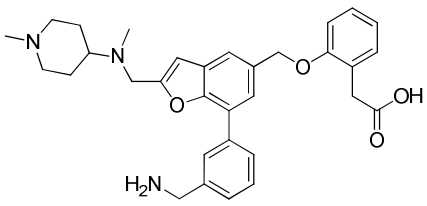
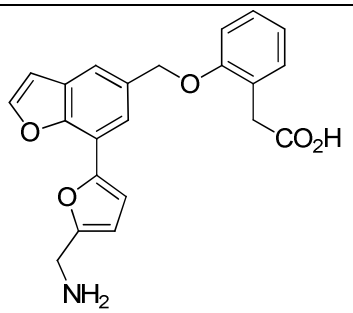
	
	
	
	
	
	

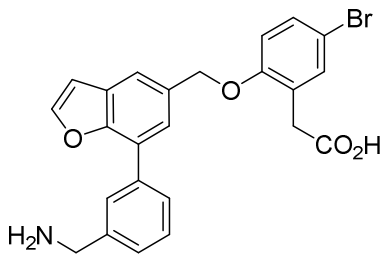
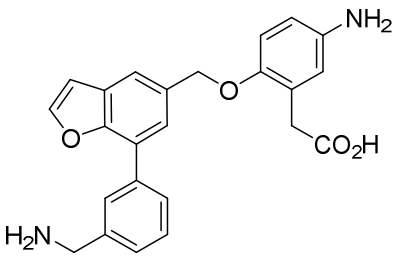
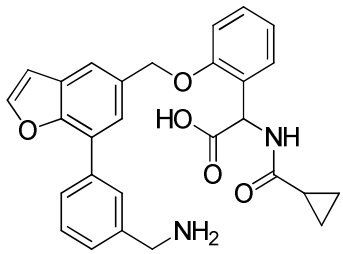
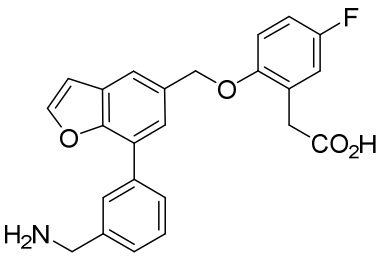
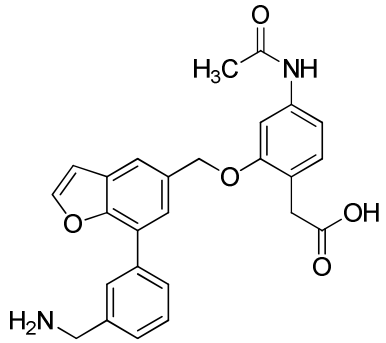
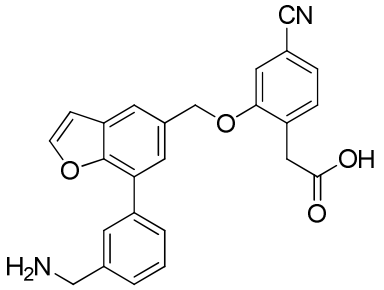
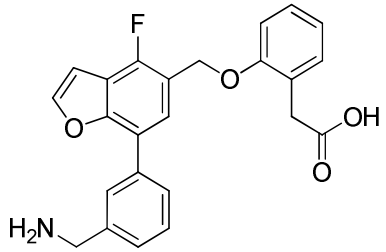
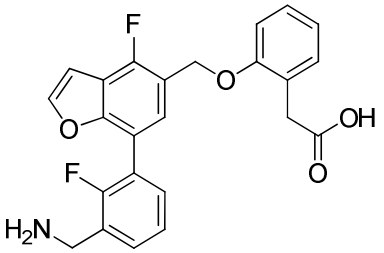
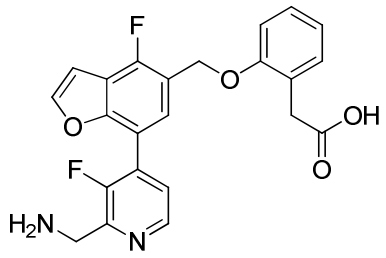
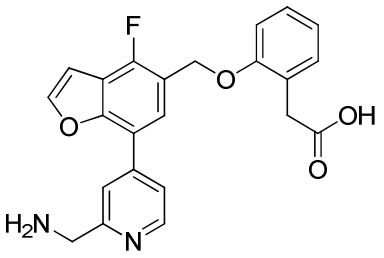
	
	
	
	
	
	
	

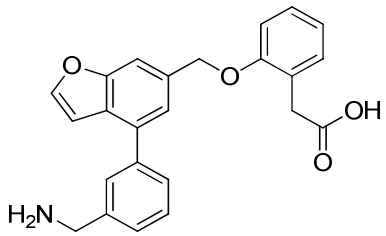
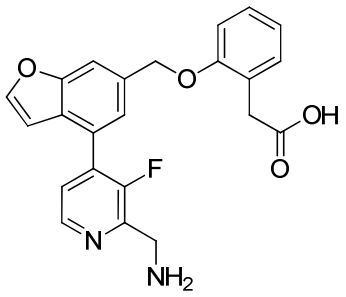
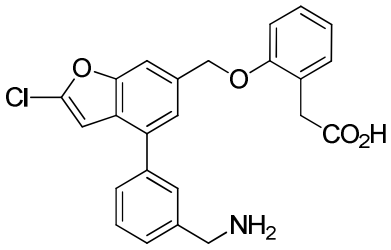
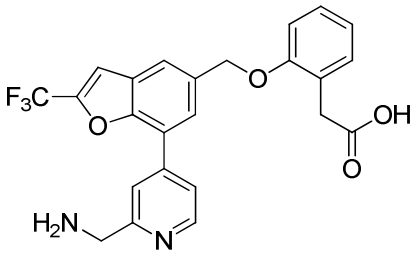
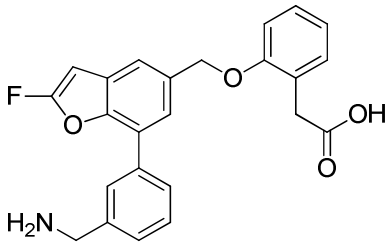
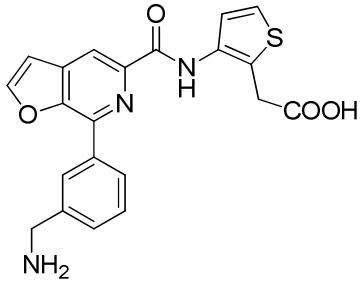
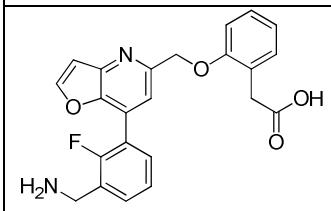
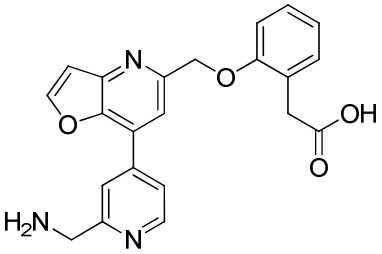
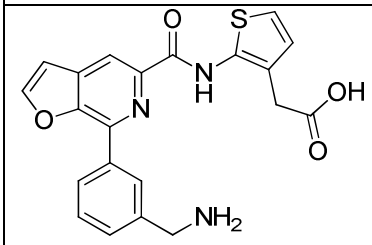
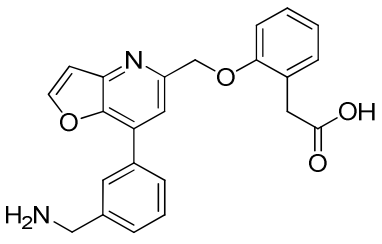
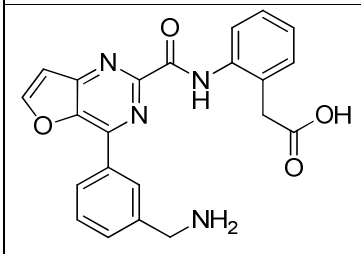
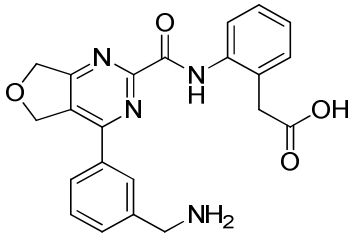
	
	
	
	
	
	

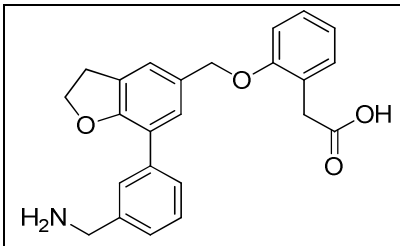
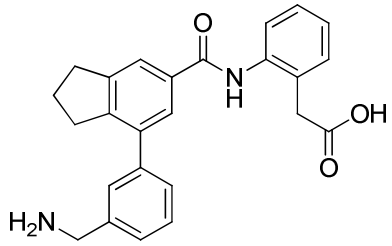
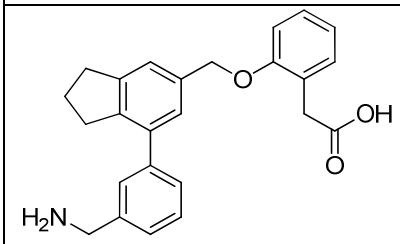
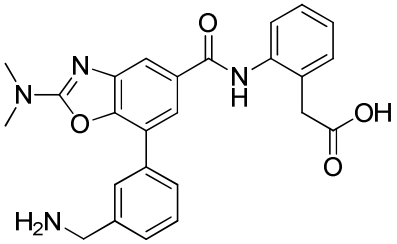
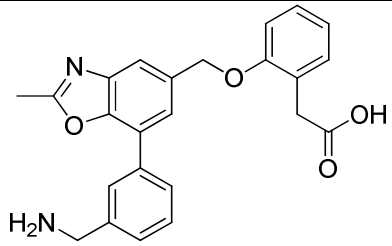
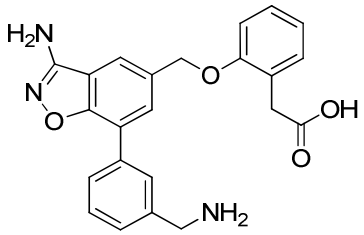
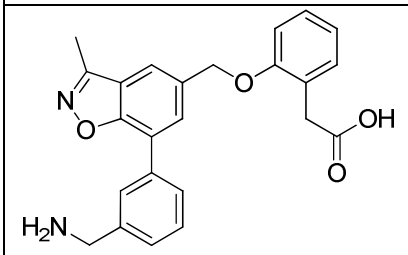
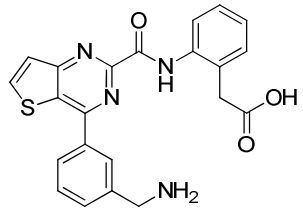
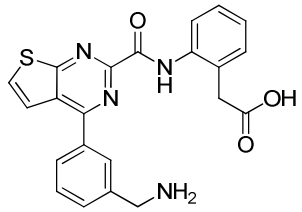
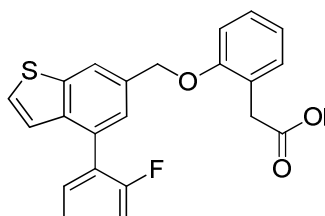
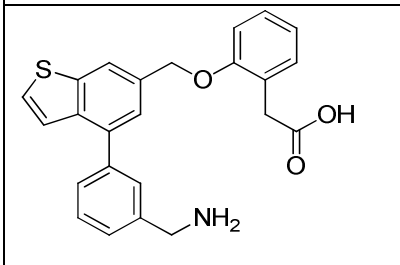
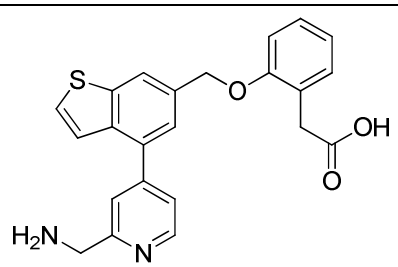
	
	
	
	
	

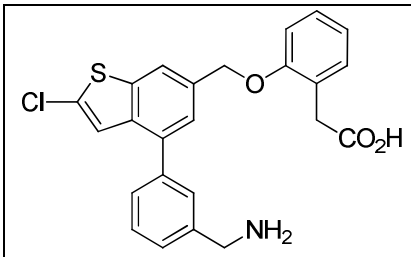
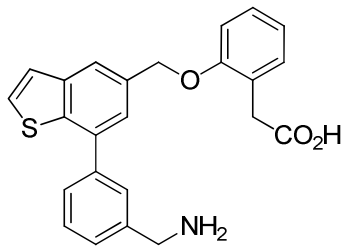
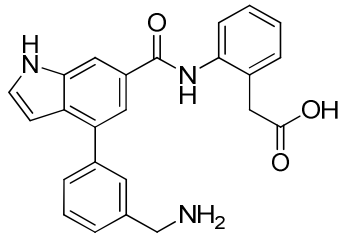
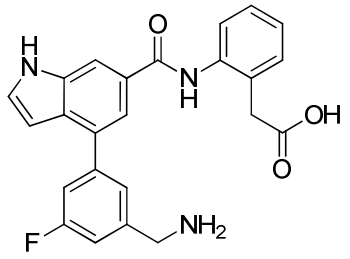
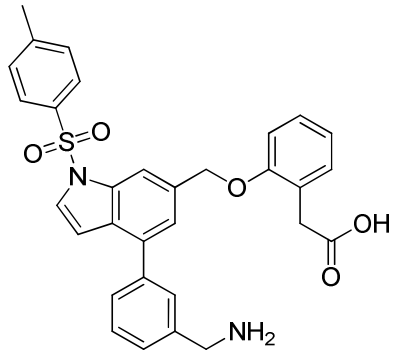
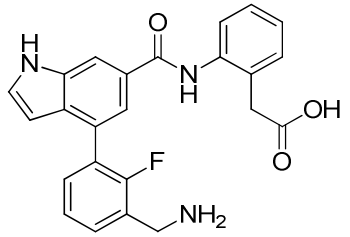
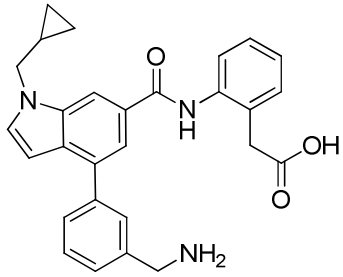
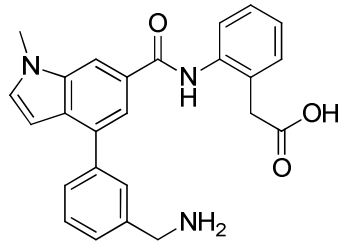
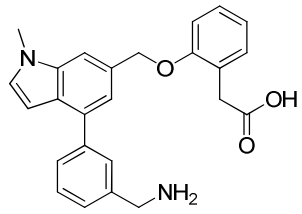
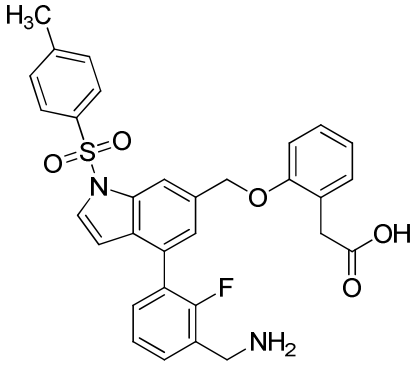
	
	
	
	
	

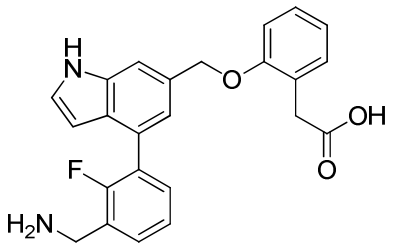
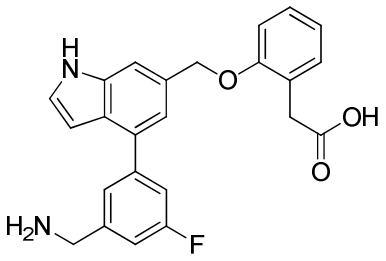
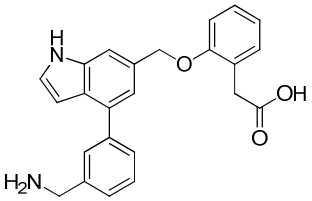
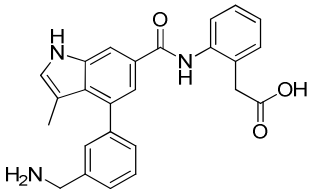
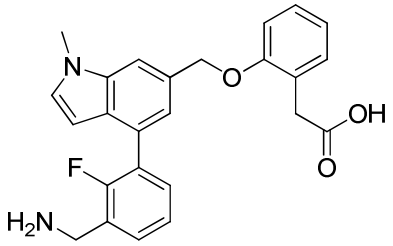
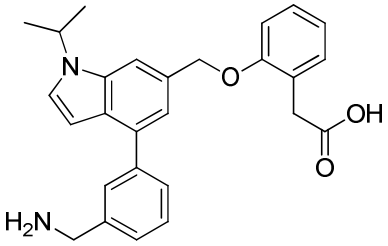
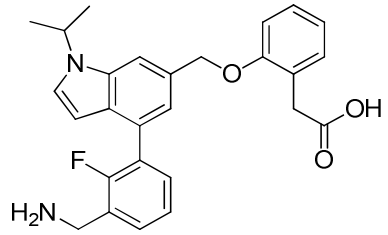
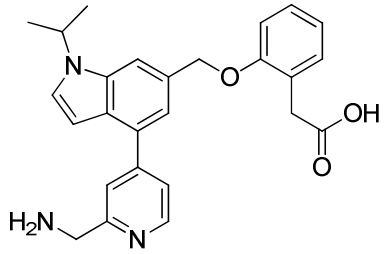
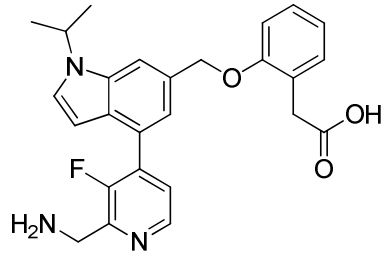
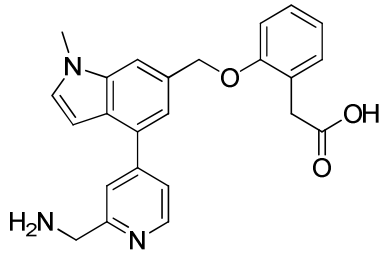
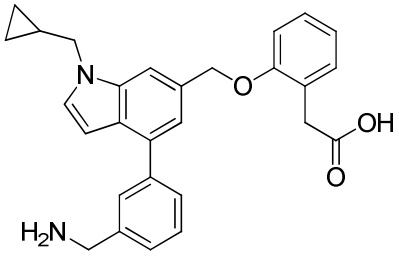
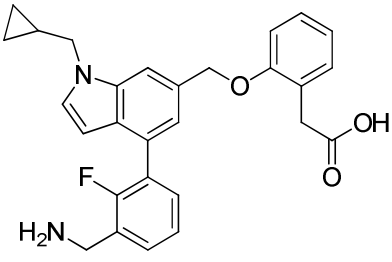
	
	
	
	
	

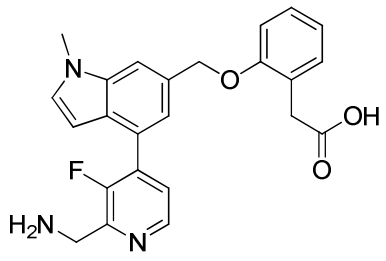
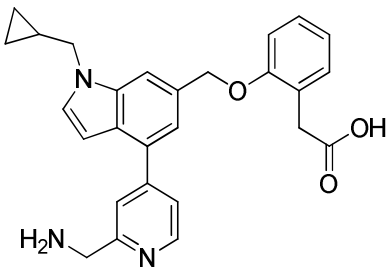
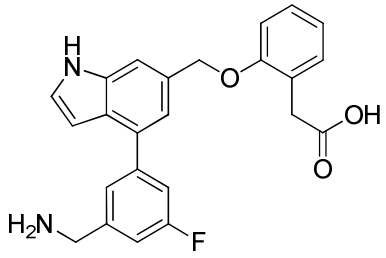
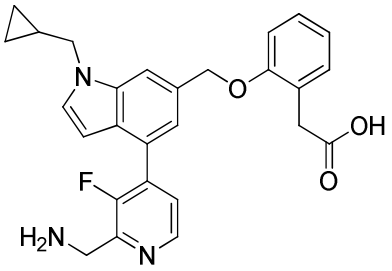
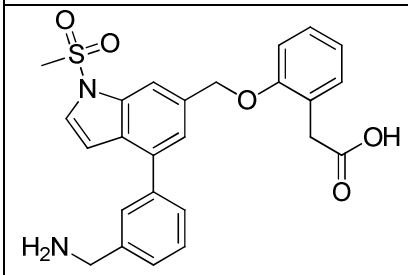
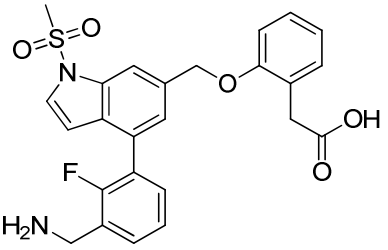
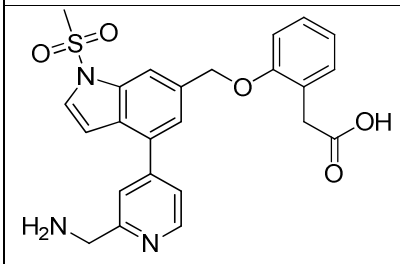
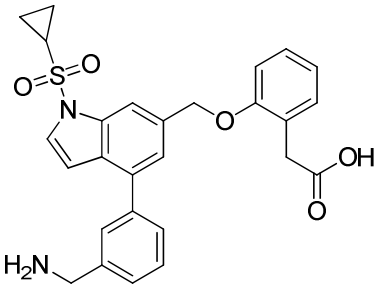
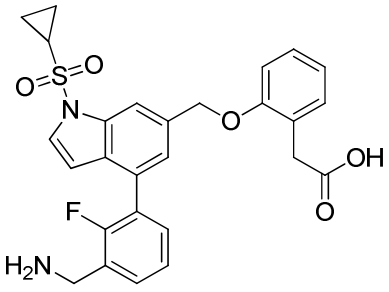
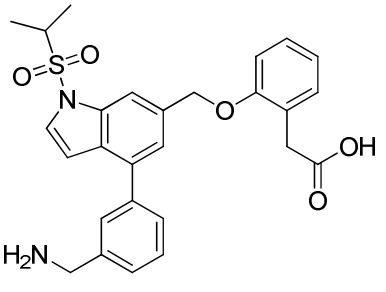
	
	
	
	
	

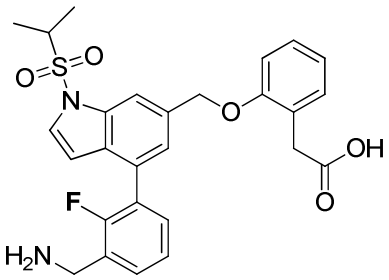
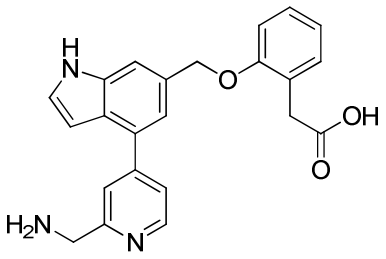
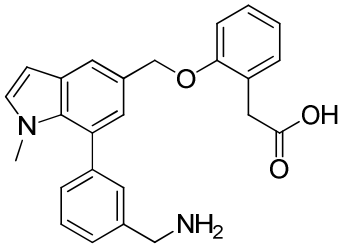
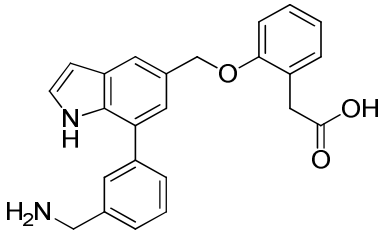
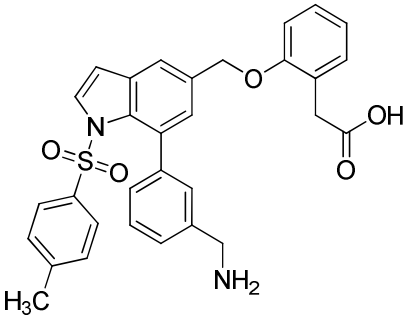
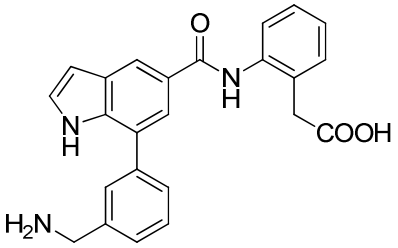
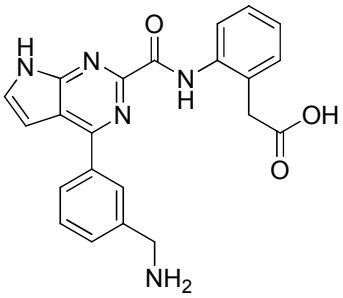
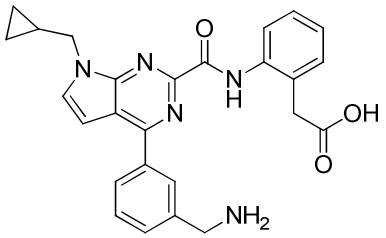
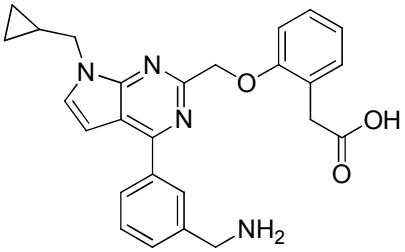
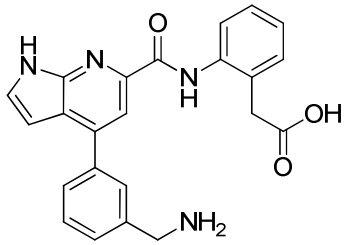
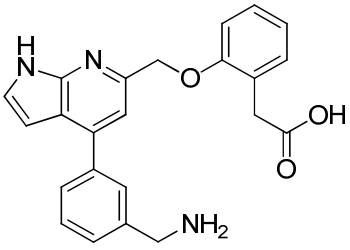
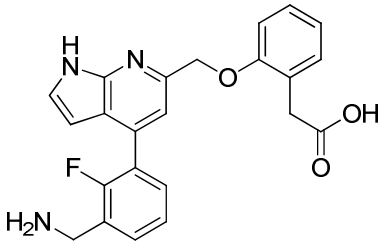
	
	
	
	
	
	

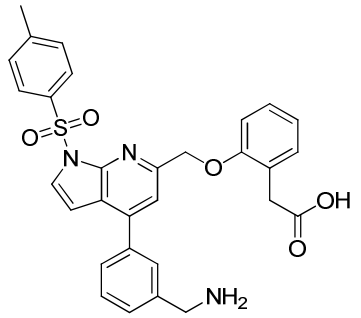
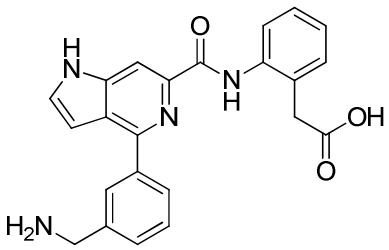
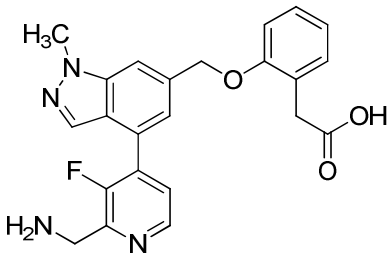
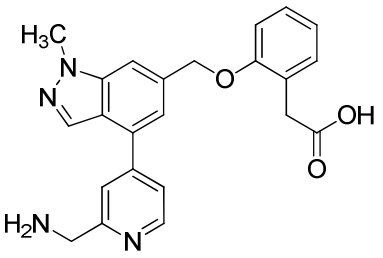
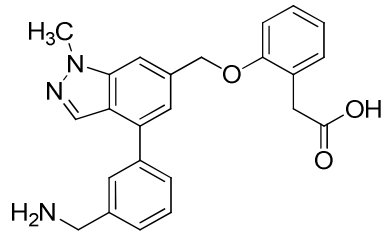
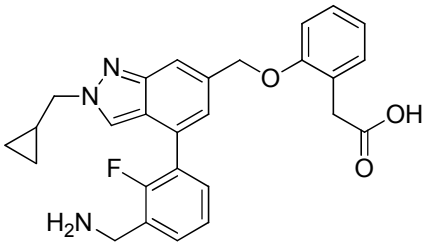
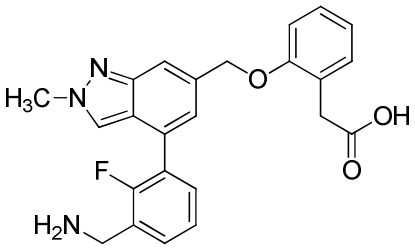
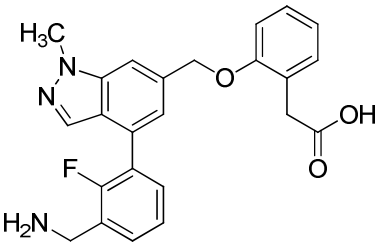
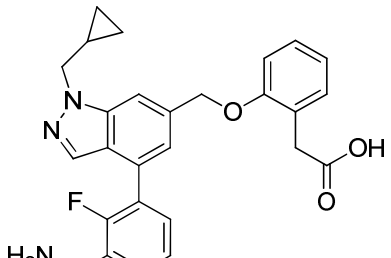
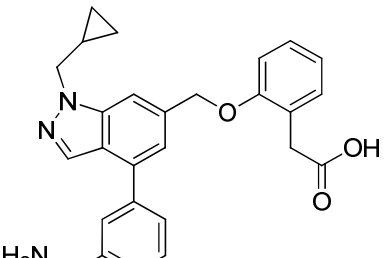
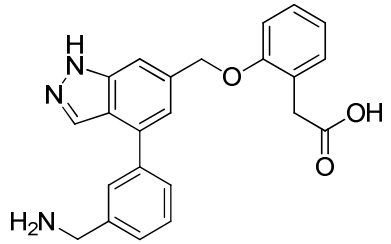
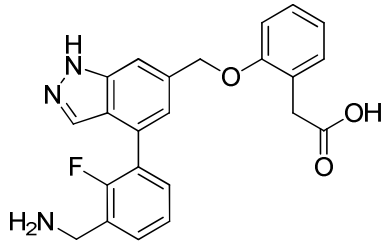
	
	
	
	
	
	

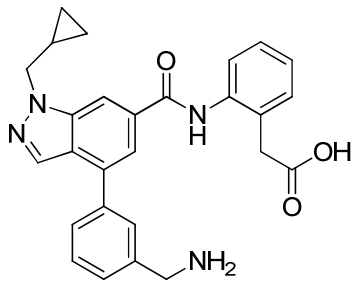
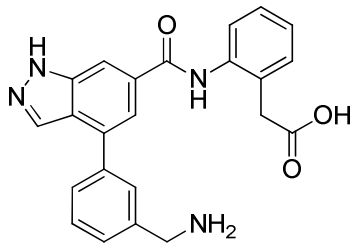
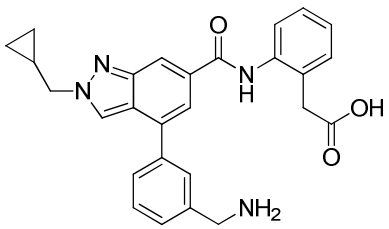
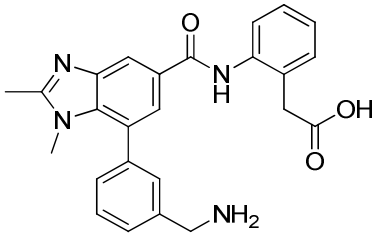
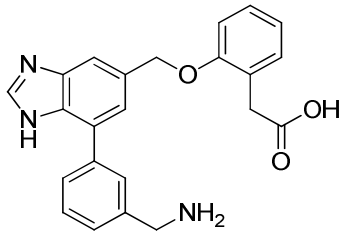
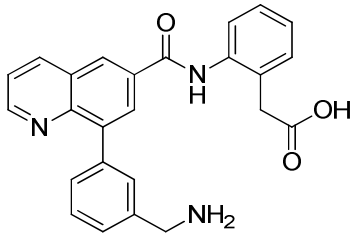
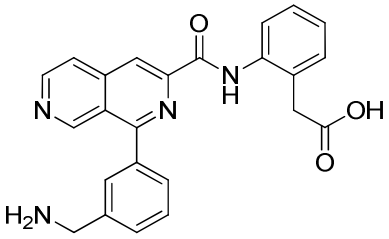
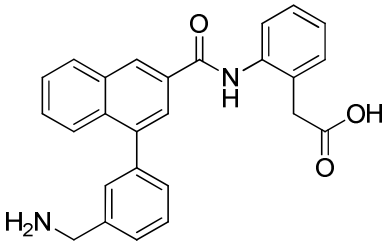
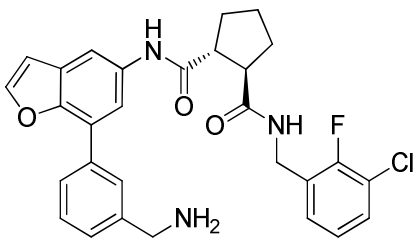
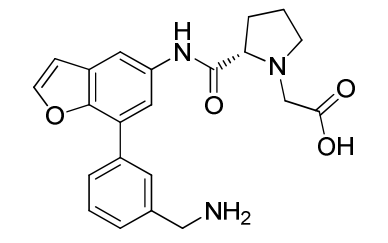
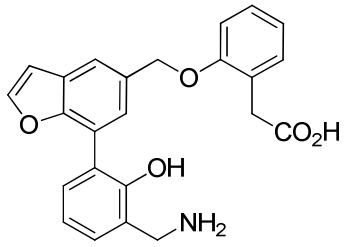
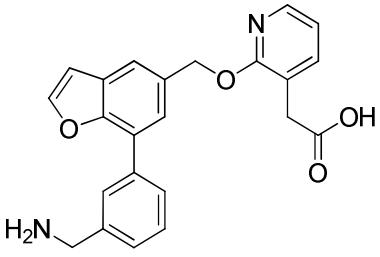
	
	
	
	
	

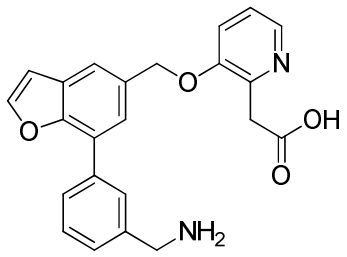
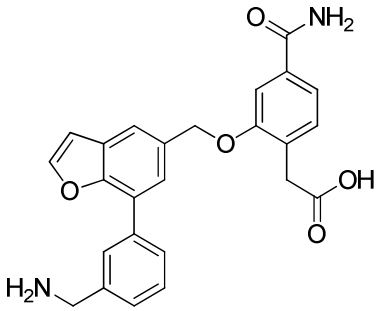
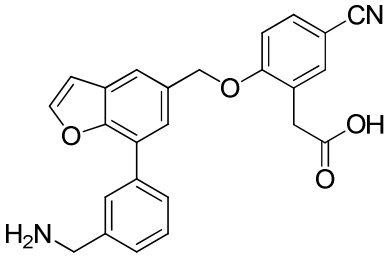
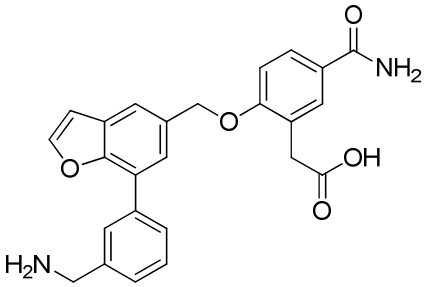
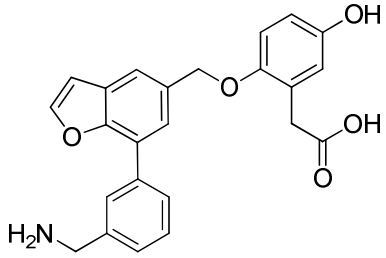
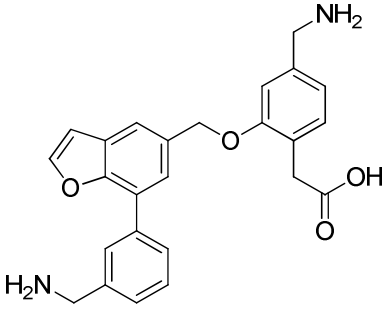
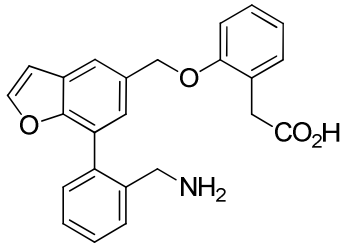
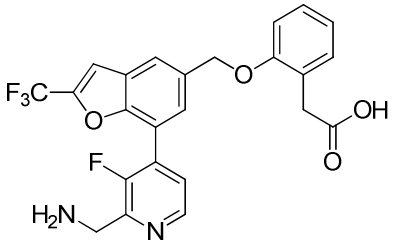
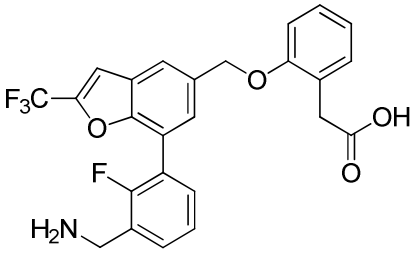
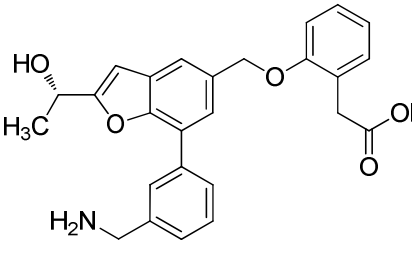
	
	
	
	
	
	

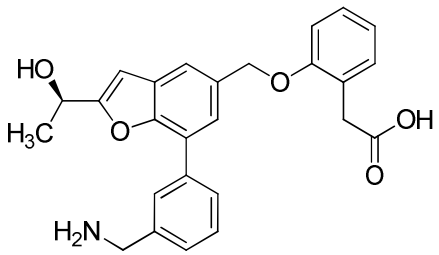
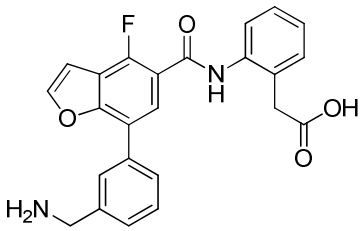
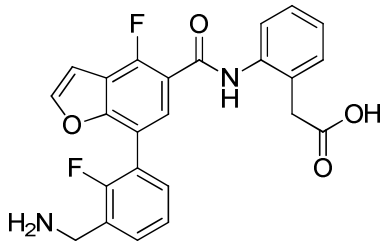
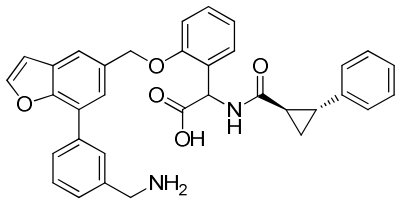
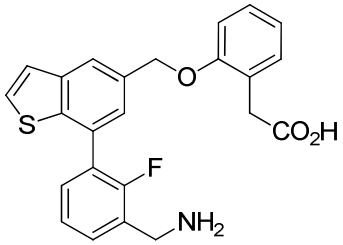
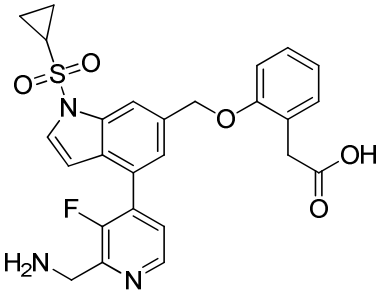
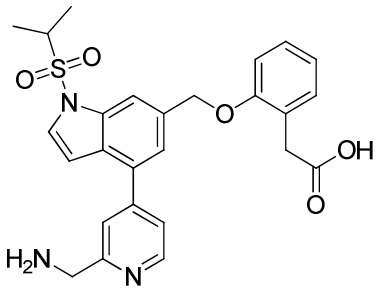
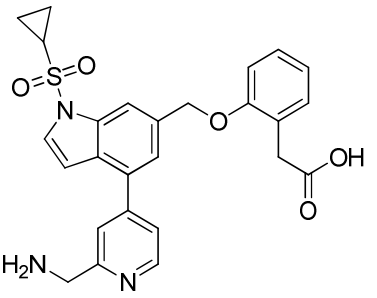
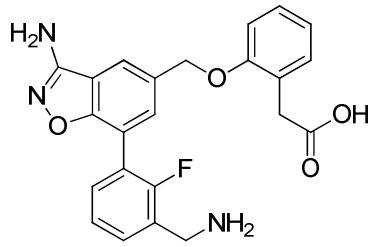
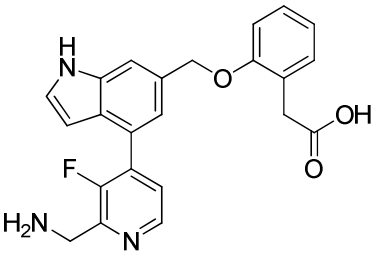
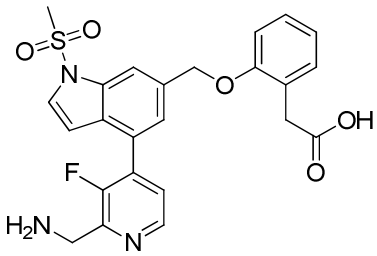
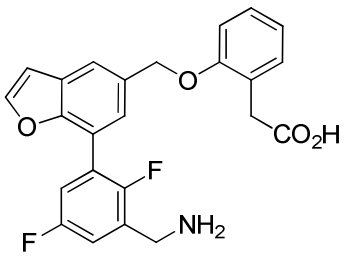
	
	
	
	
	

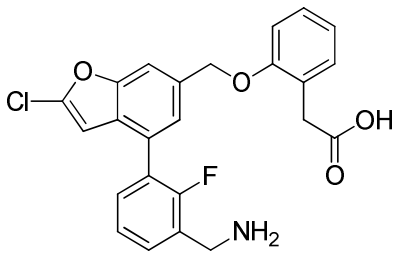
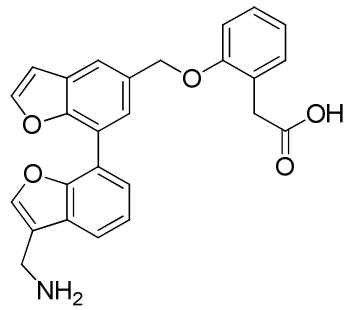
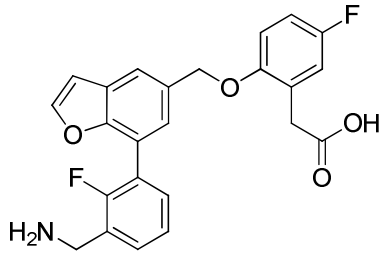
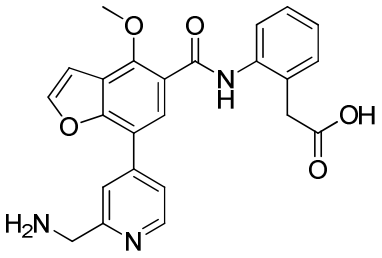
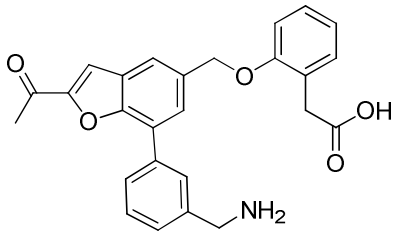
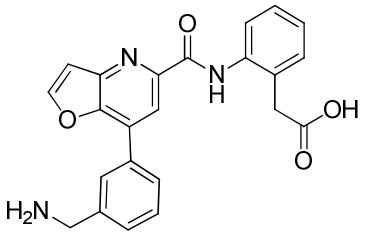
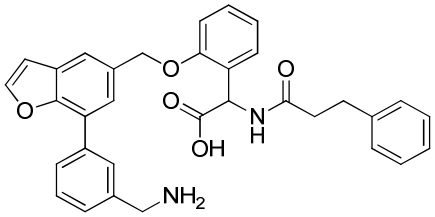
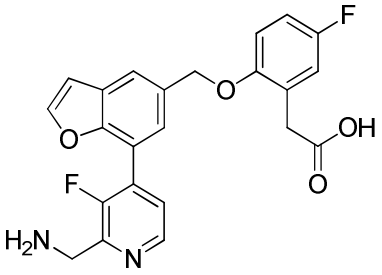
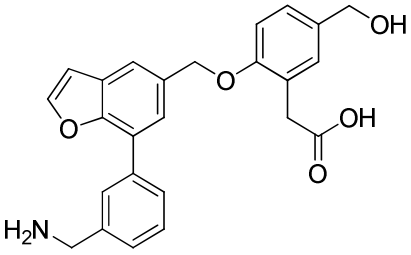
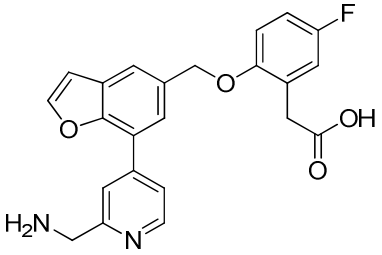
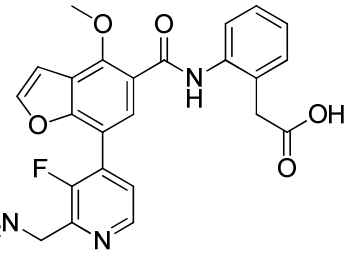
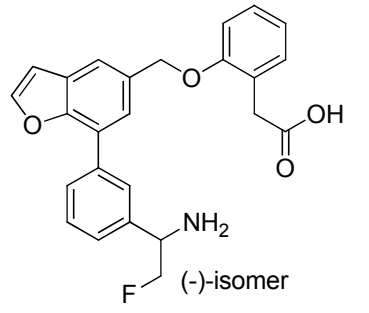
	
	
	
	
	
	

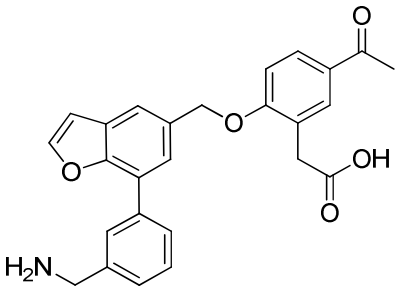
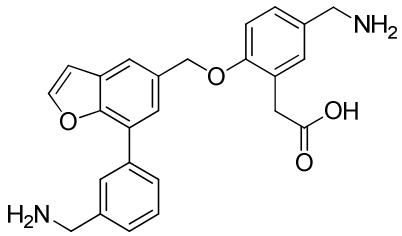
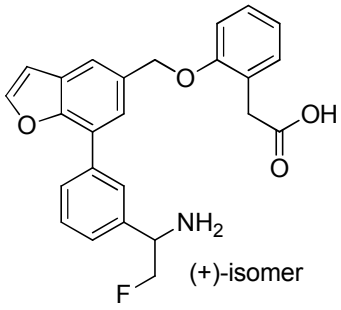
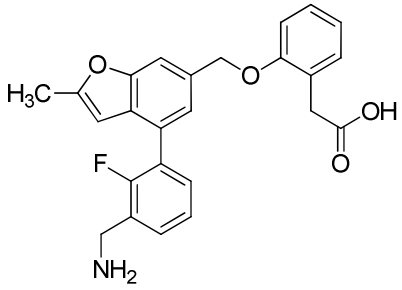
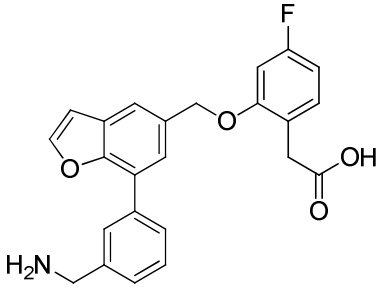
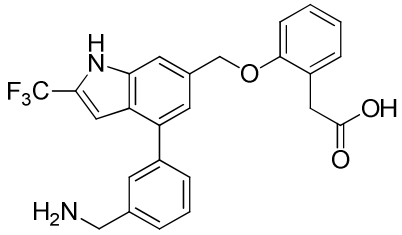
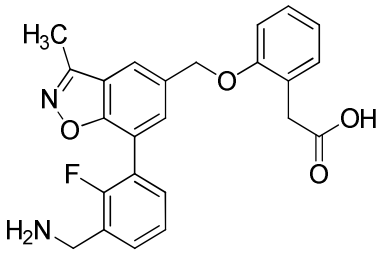
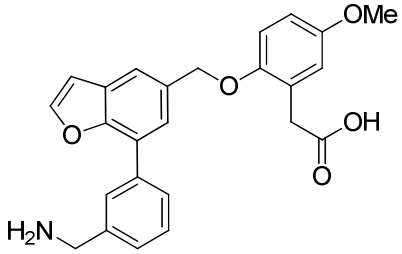
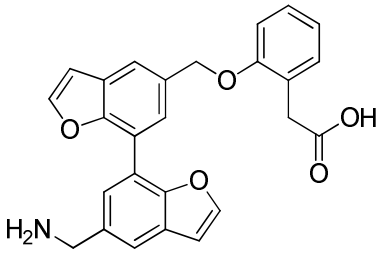
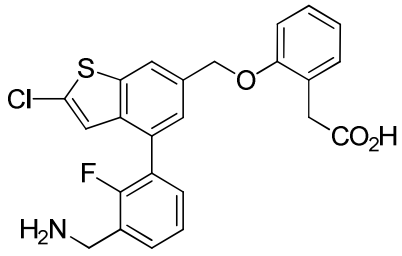
	
	
	
	
	
	

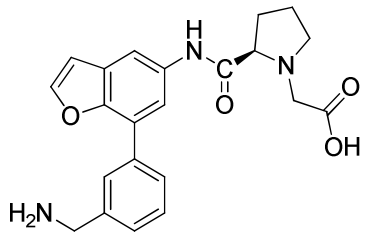
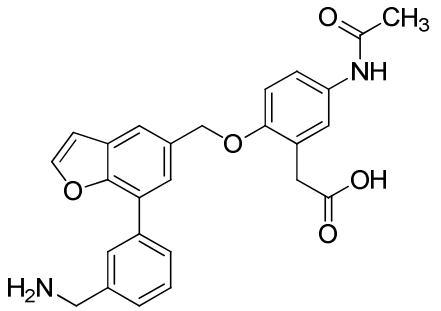
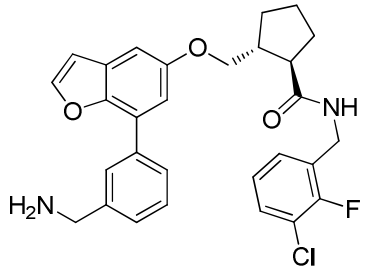
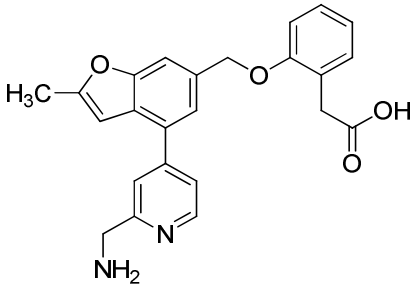
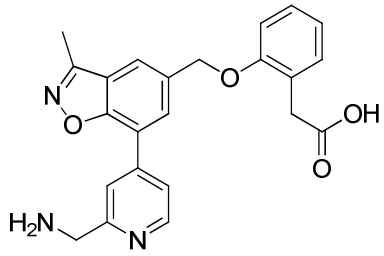
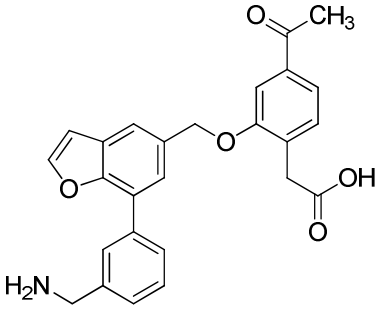
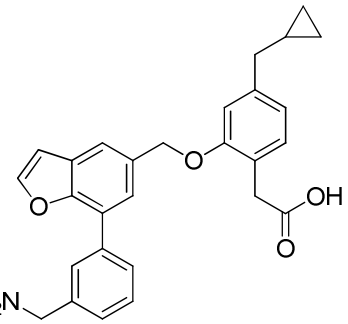
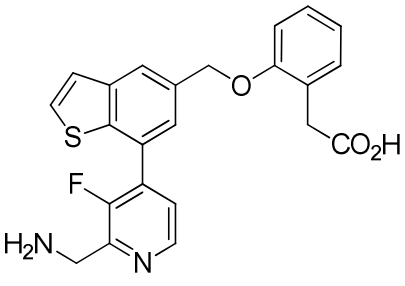
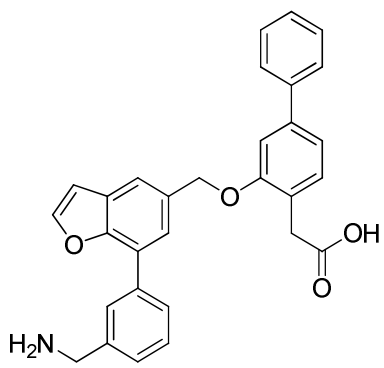
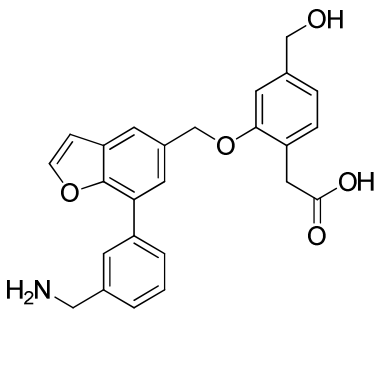
	
	
	
	
	
	

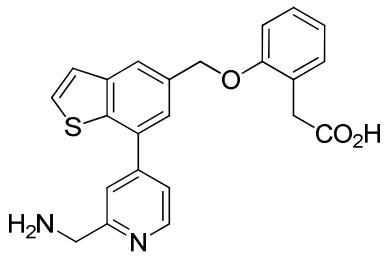
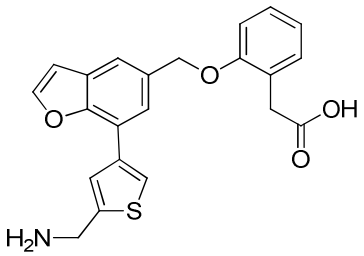
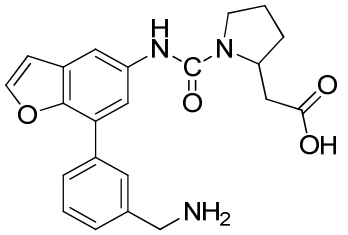
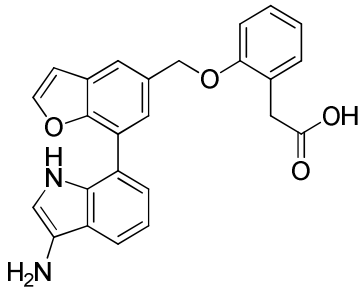
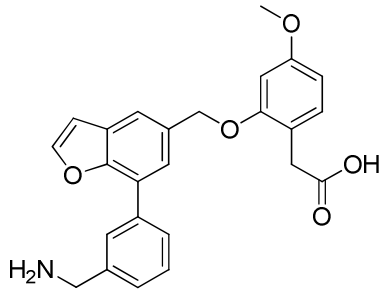
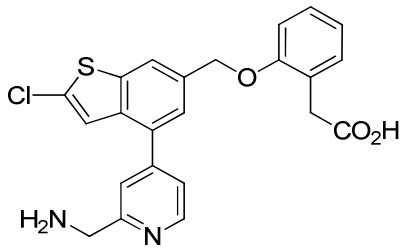
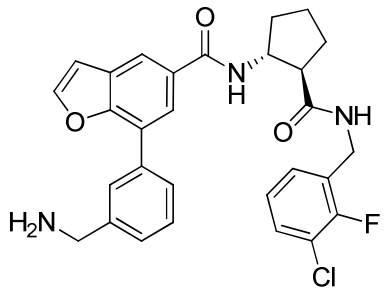
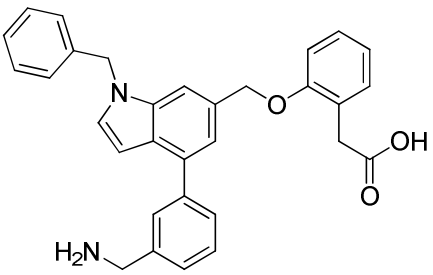
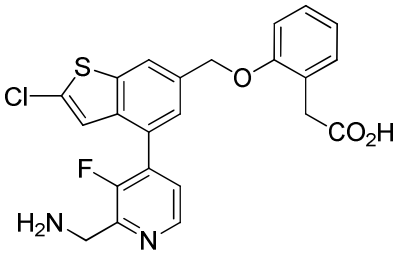
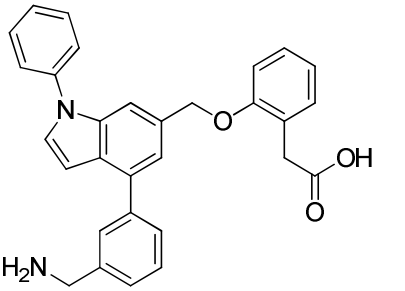
	
	
	
	
	

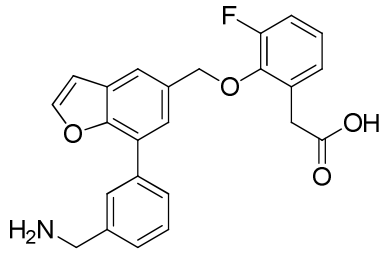
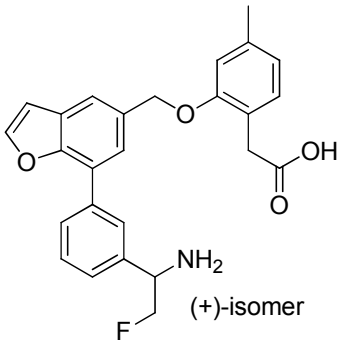
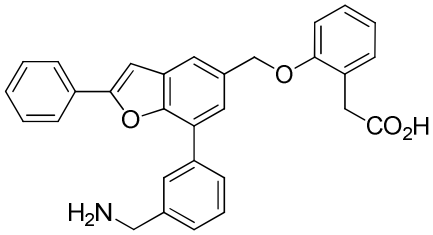
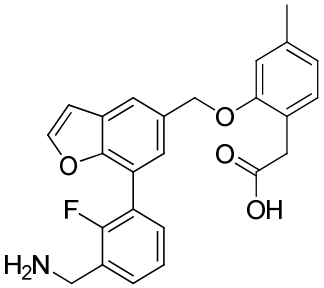
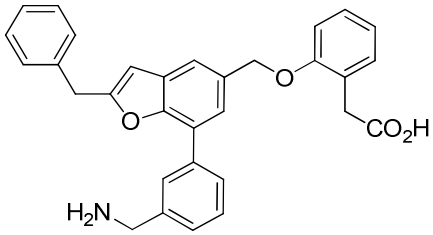
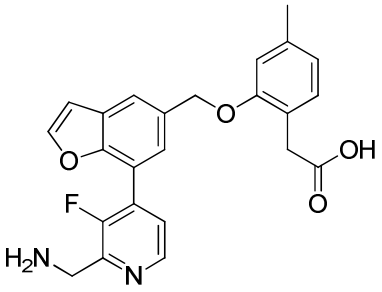
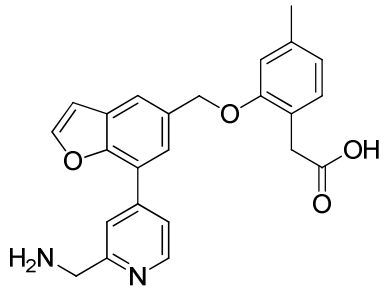
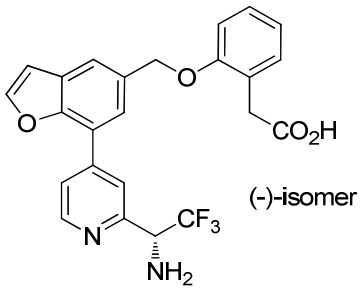
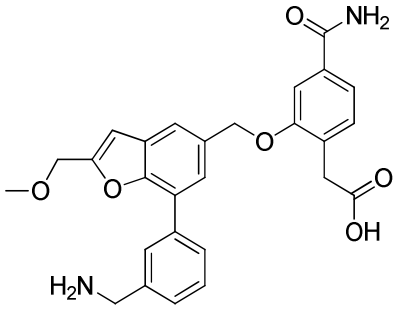
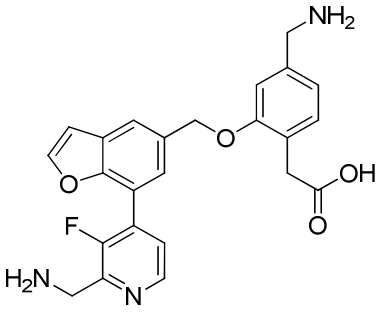
	
	
	
	
	
	

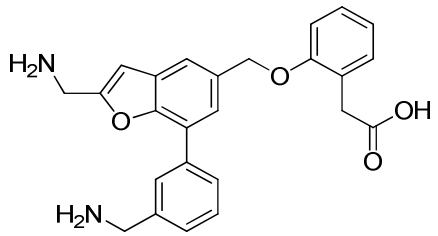
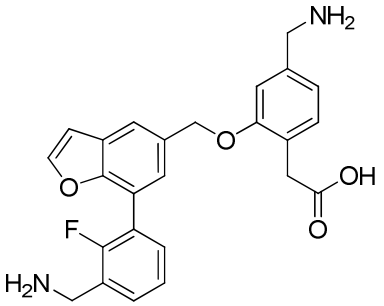
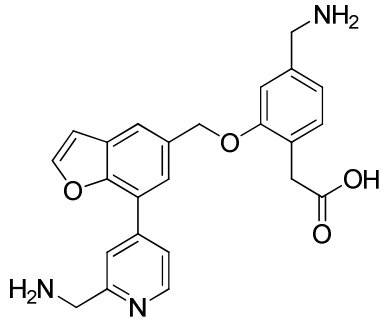
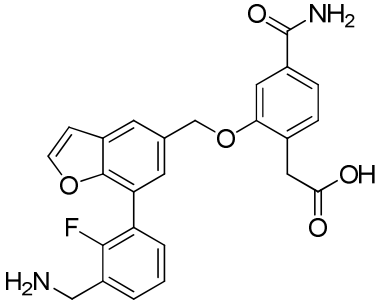
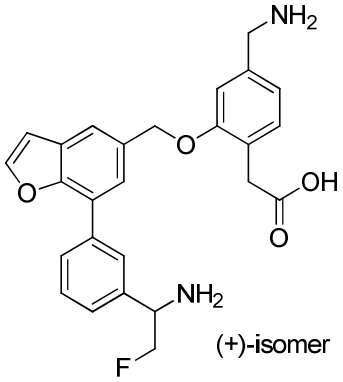
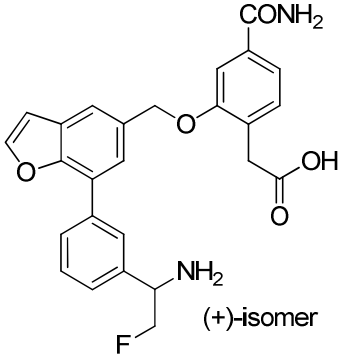
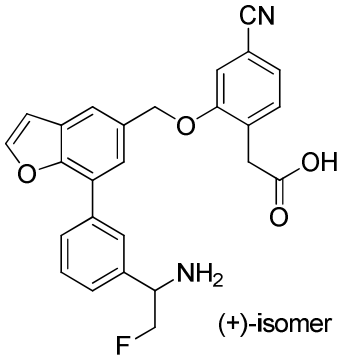
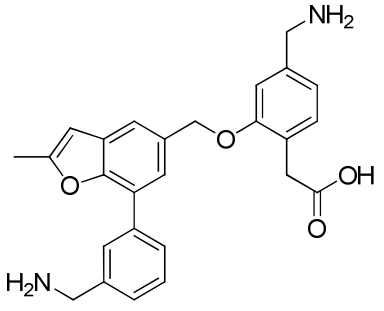
	
	
	
	
	
	 (-)-isomer

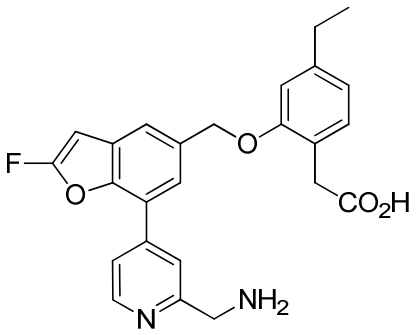
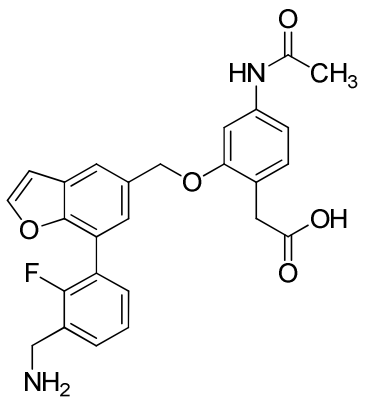
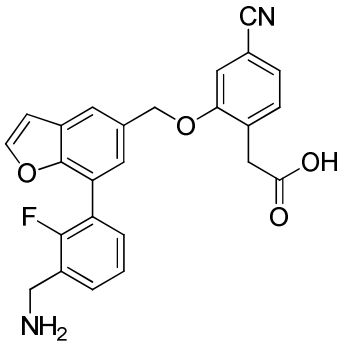
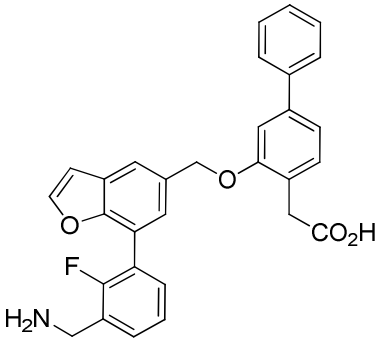
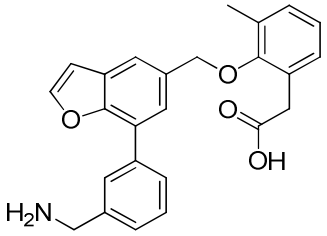
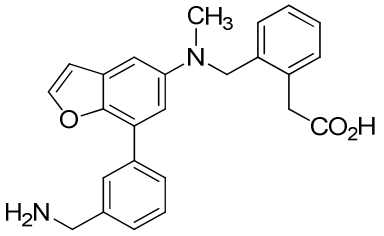
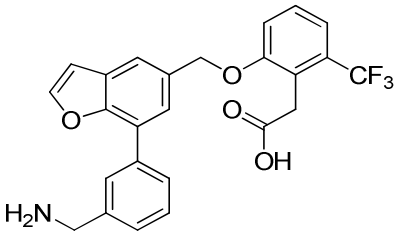
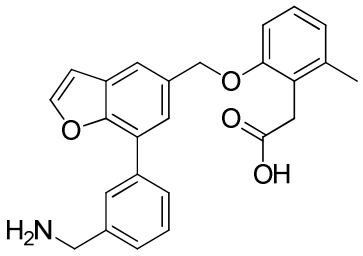
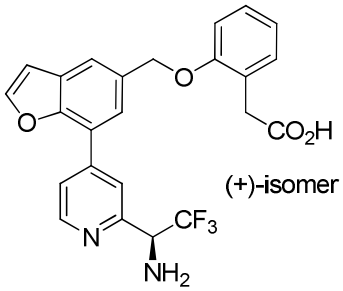
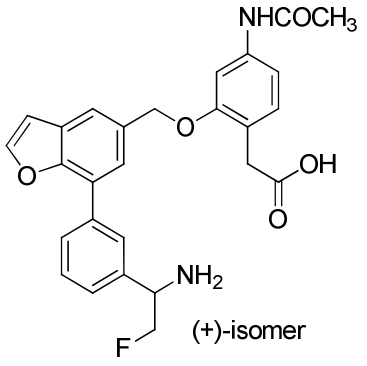
	
 (+)-isomer	
	
	
	

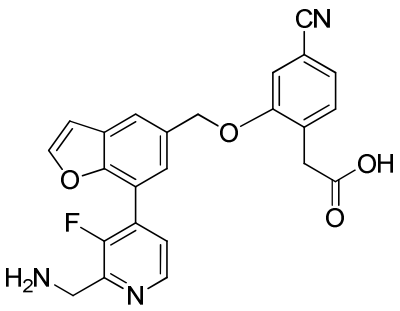
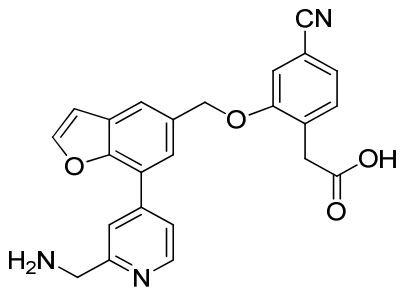
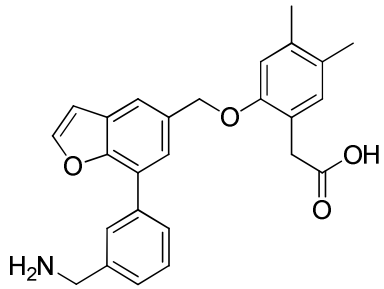
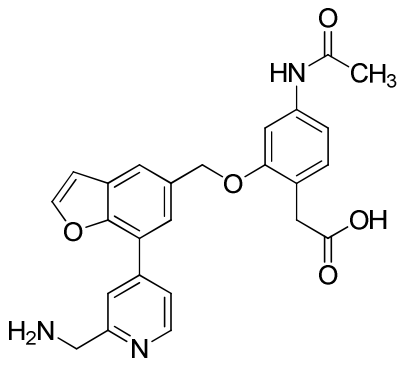
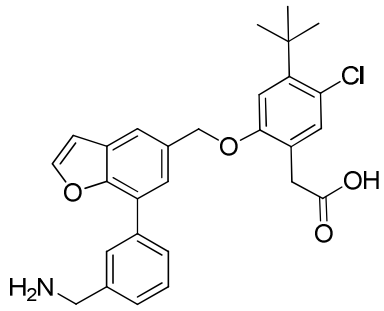
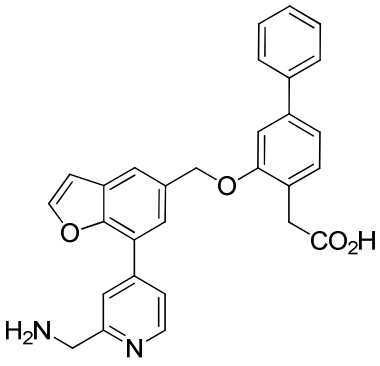
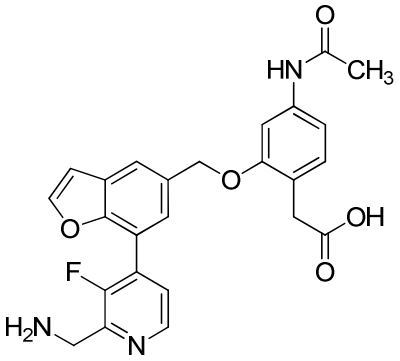
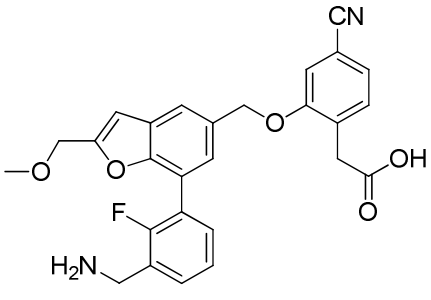
	
	
	
	
	

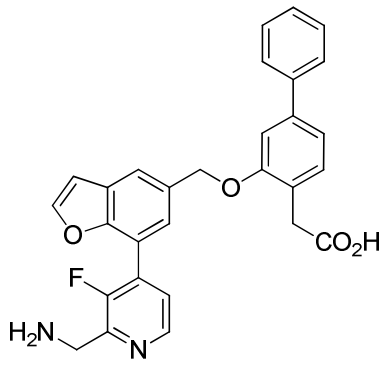
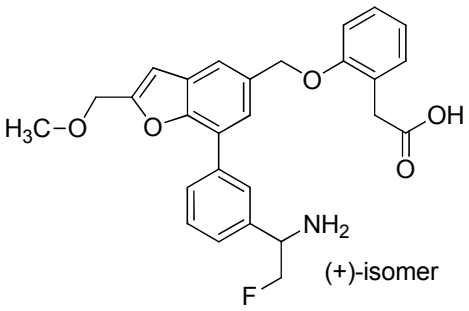
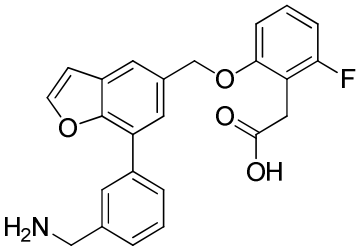
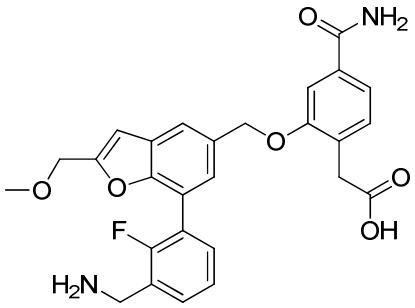
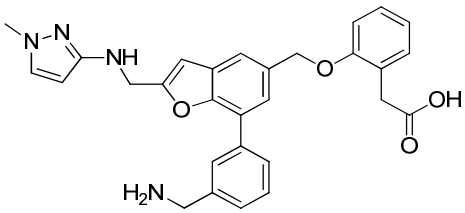
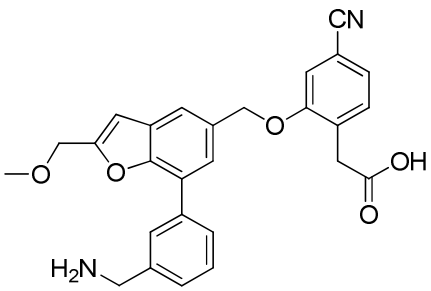
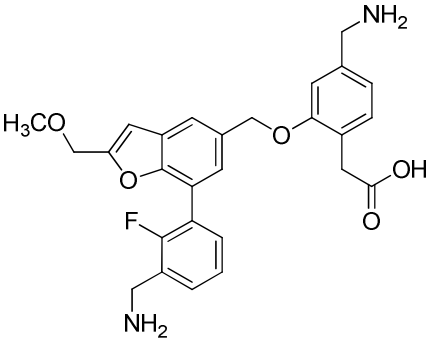
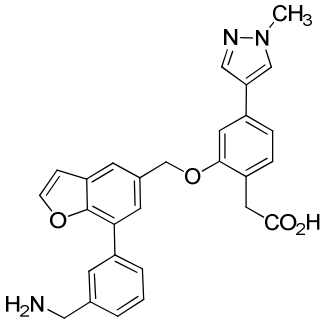
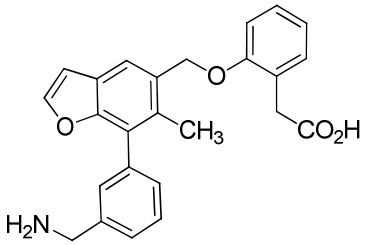
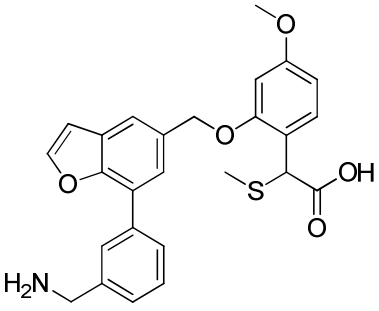
	
	
	
	
	

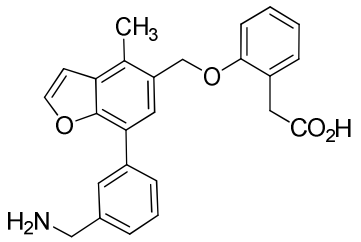
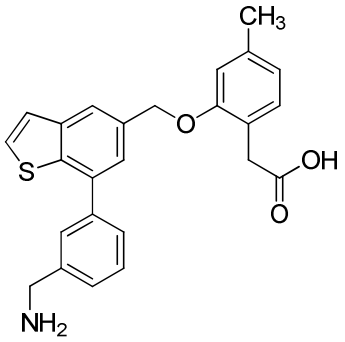
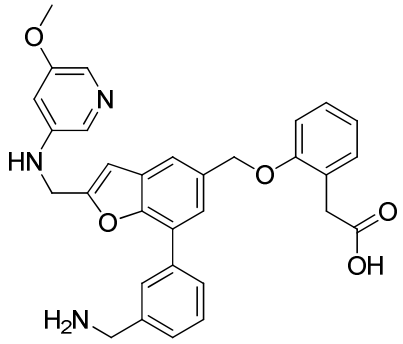
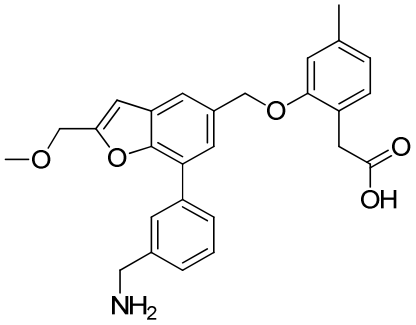
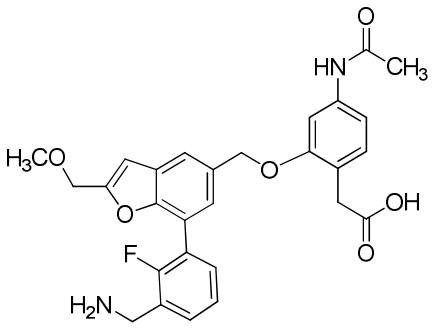
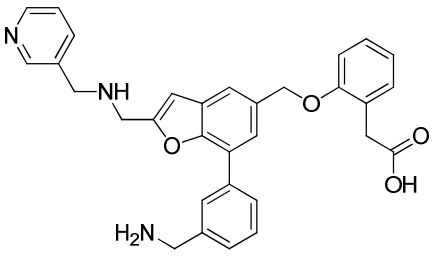
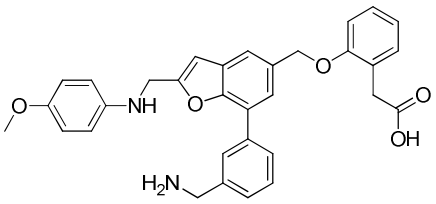
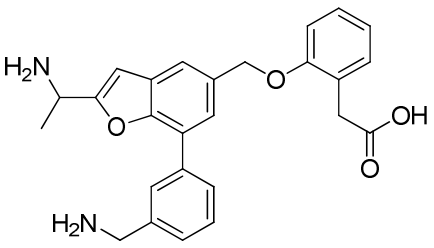
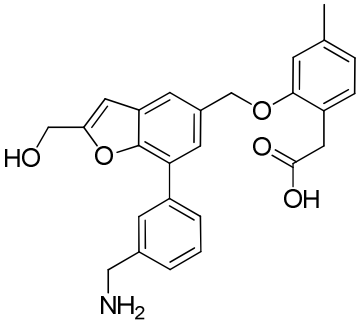
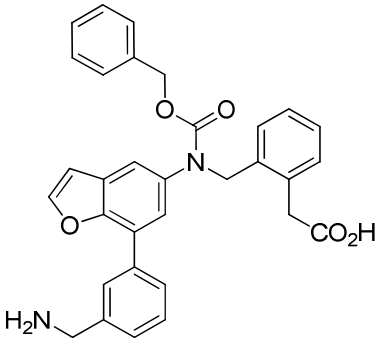
	 (+)-isomer
	
	
	 (-)-isomer
	

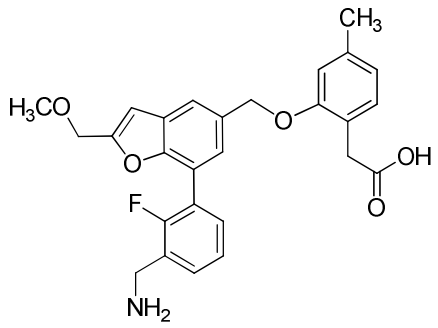
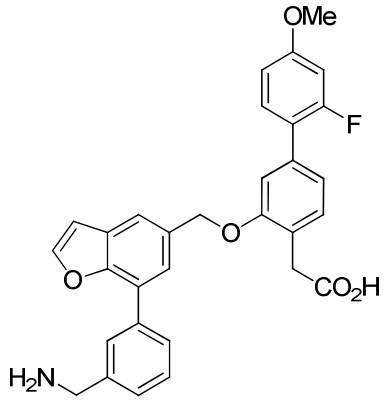
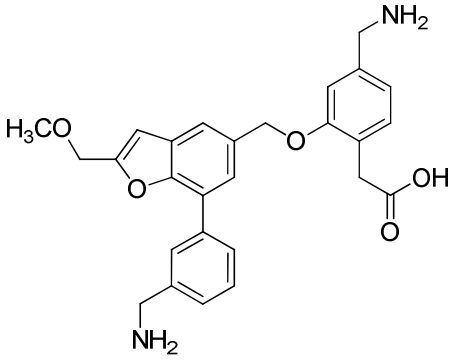
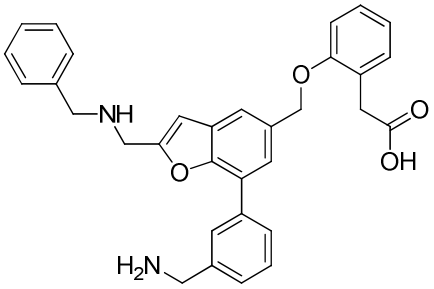
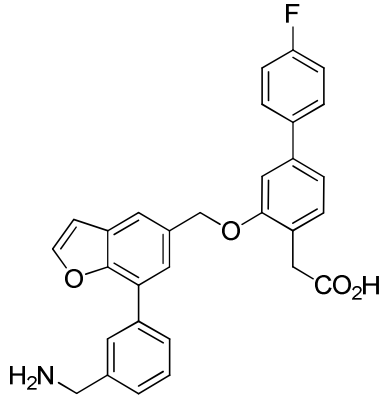
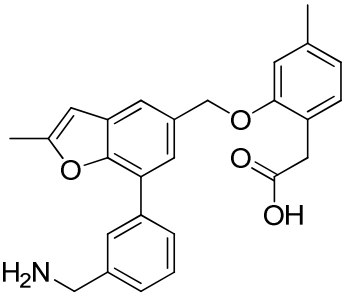
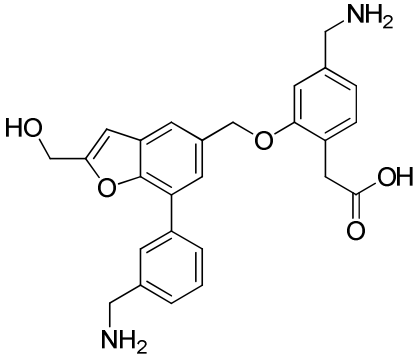
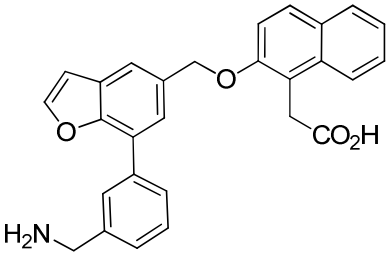
	
	
 (+)-isomer	 (+)-isomer
 (+)-isomer	

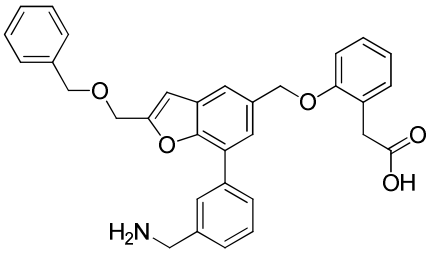
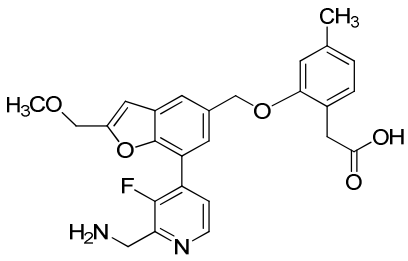
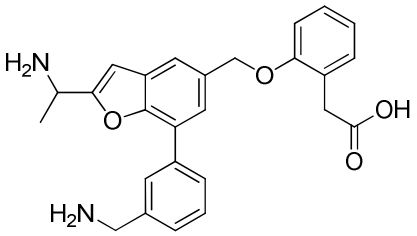
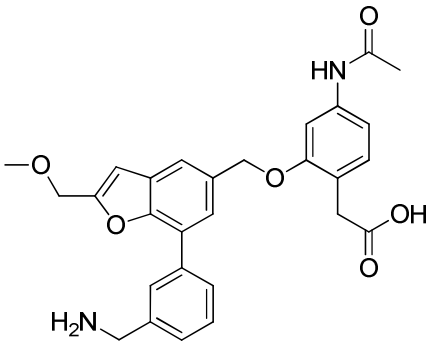
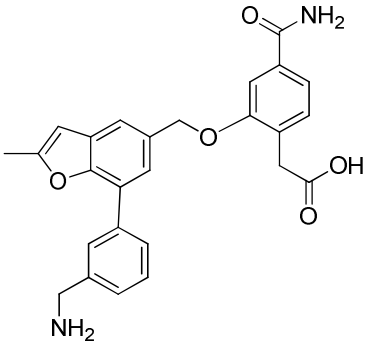
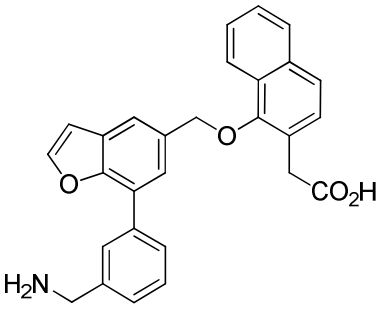
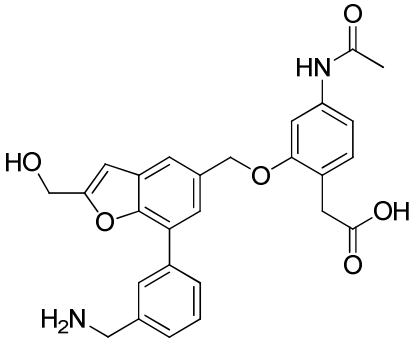
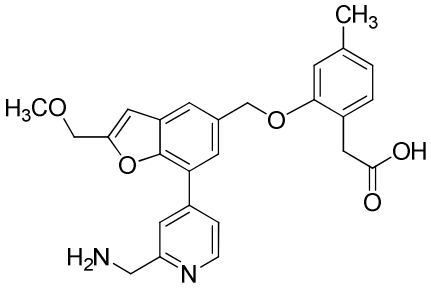
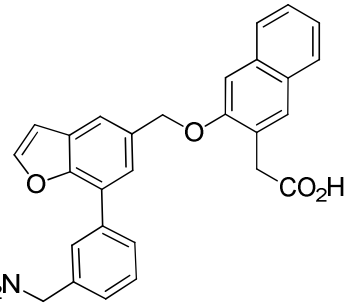
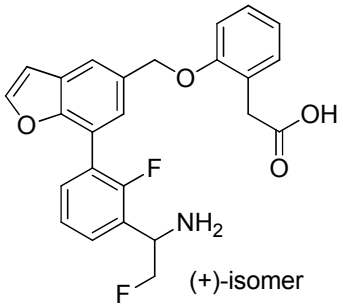
	
	
	
	
	

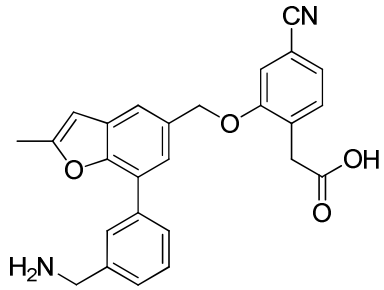
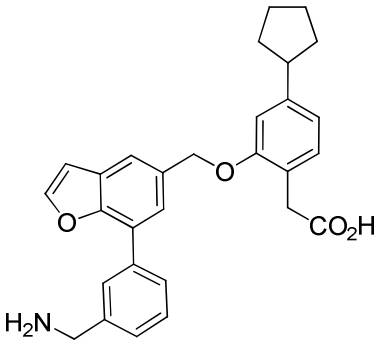
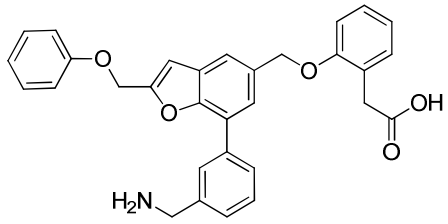
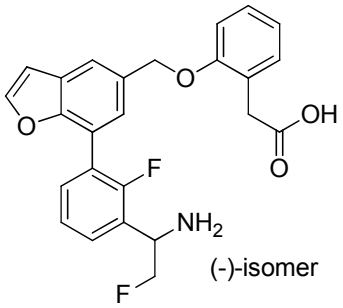
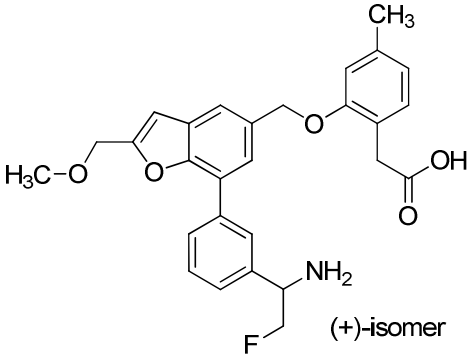
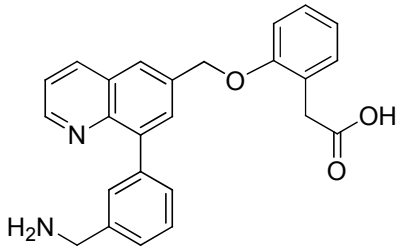
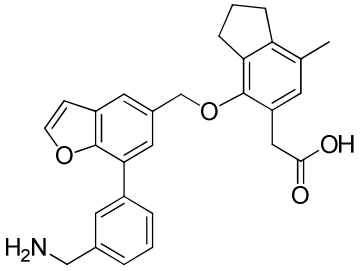
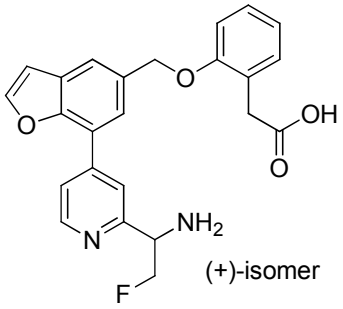
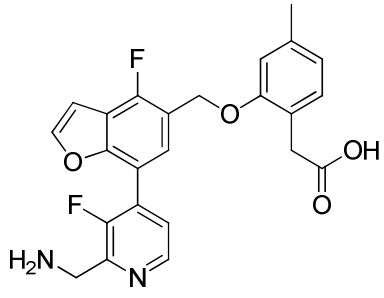
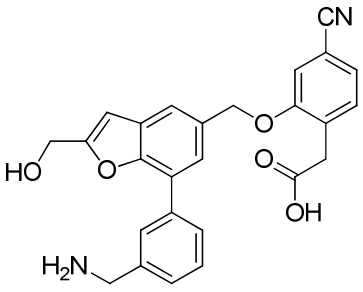
	
	
	
	

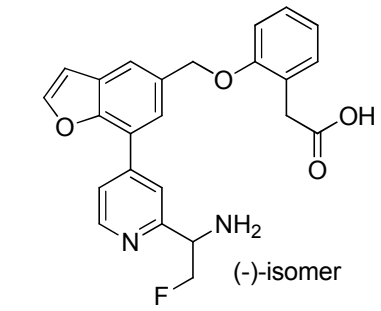
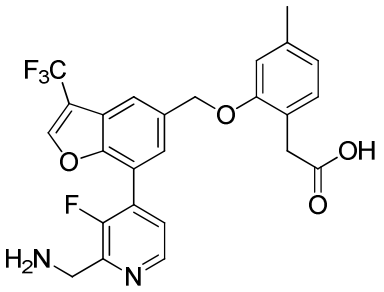
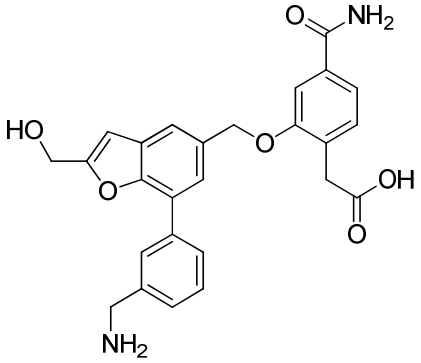
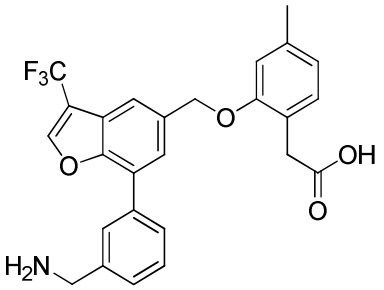
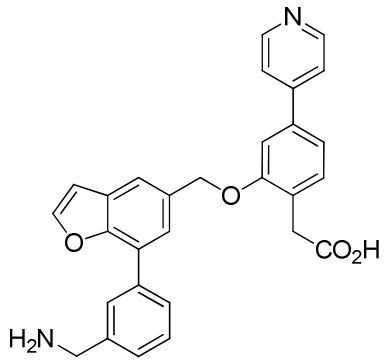
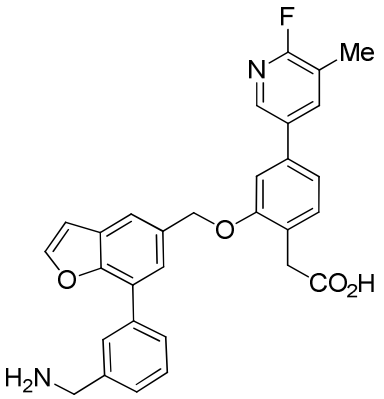
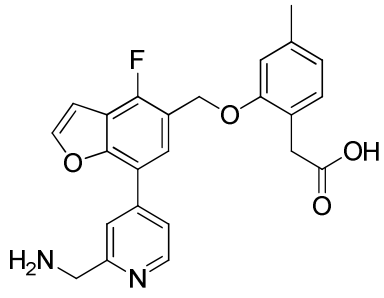
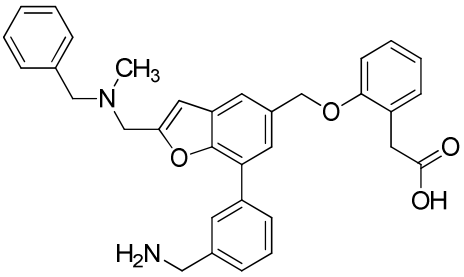
	 (+)-isomer
	
	
	
	

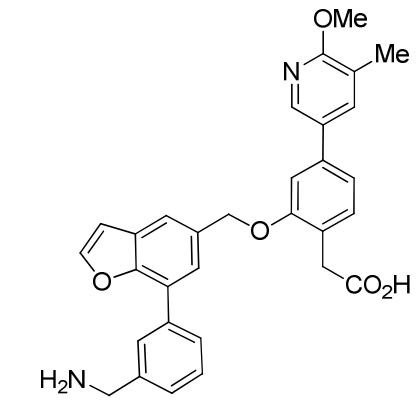
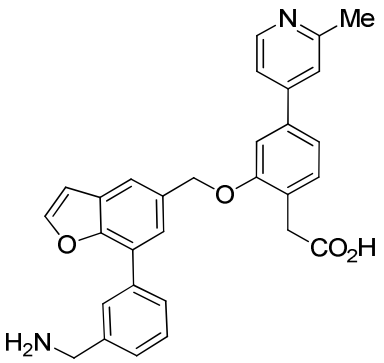
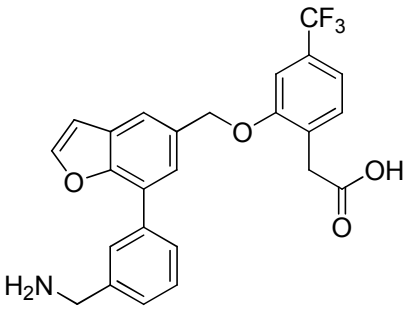
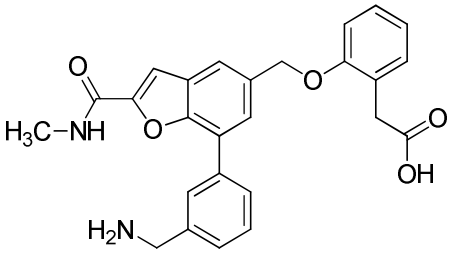
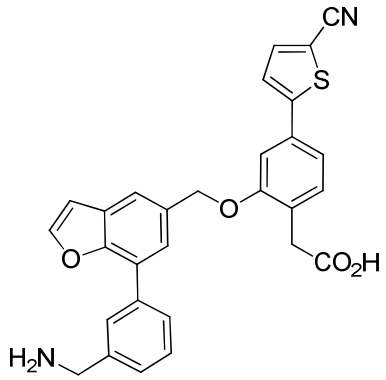
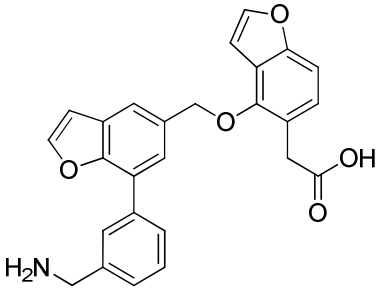
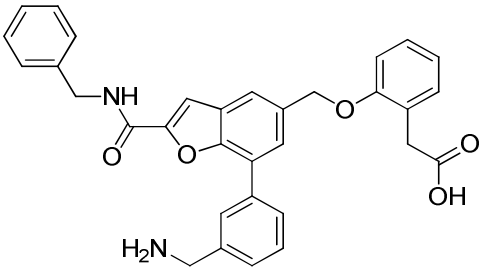
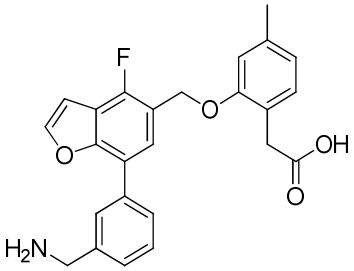
	
	
	
	 (-)-isomer
	

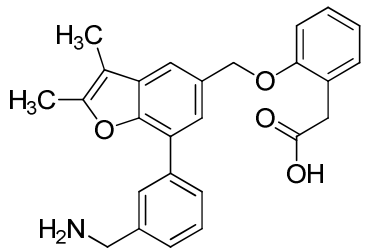
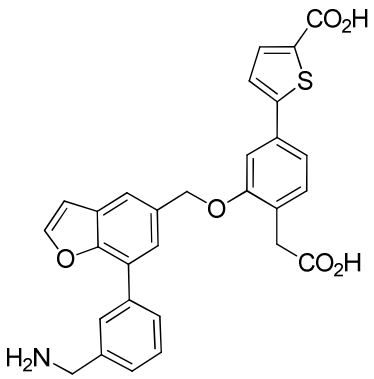
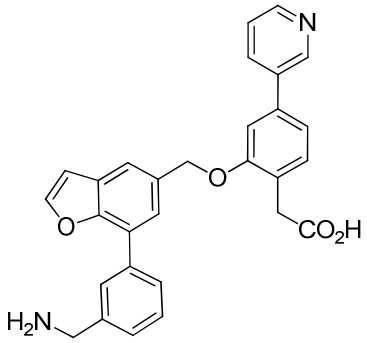
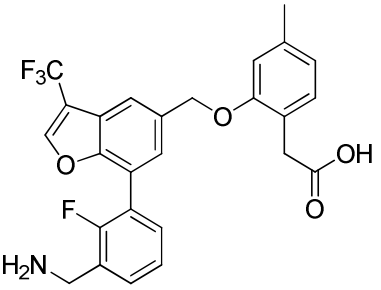
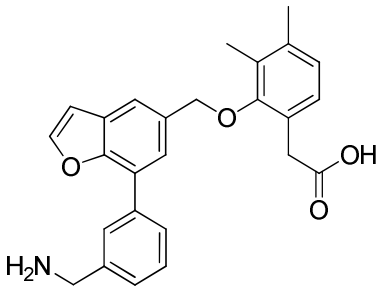
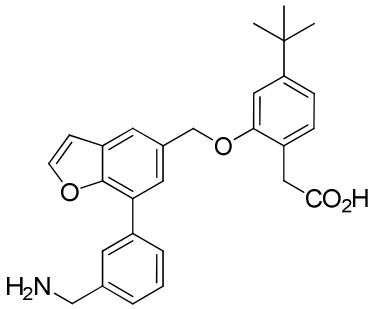
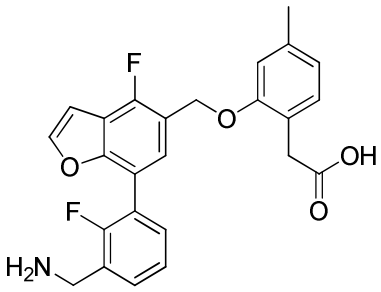
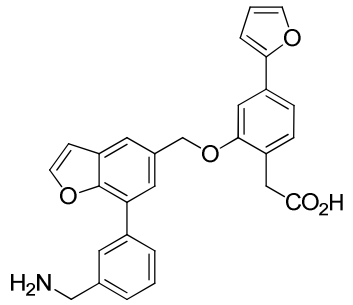
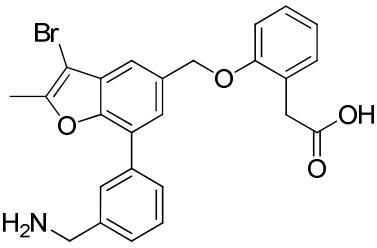
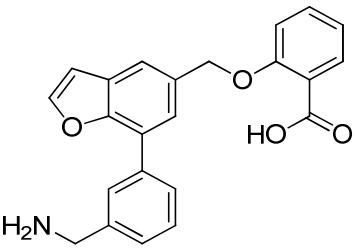
	
	
	
	

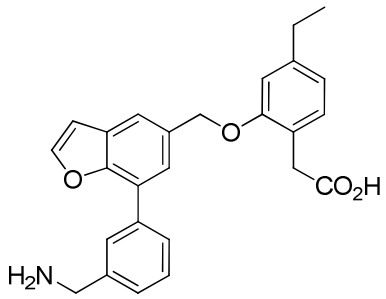
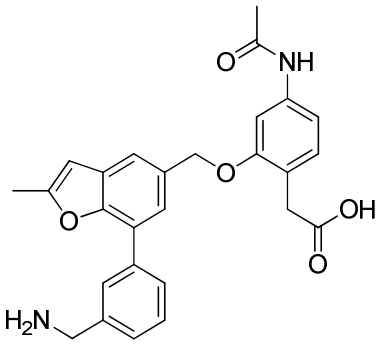
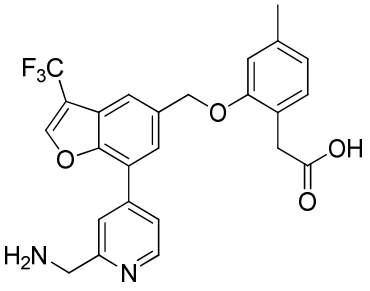
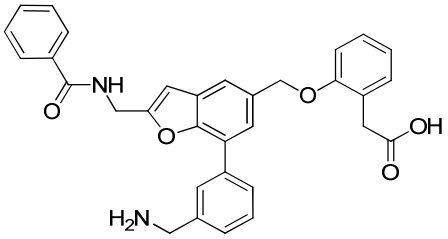
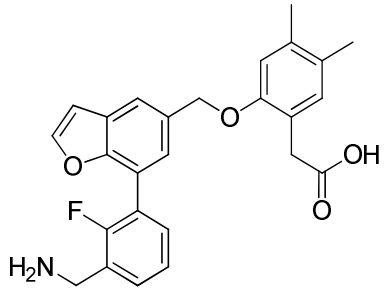
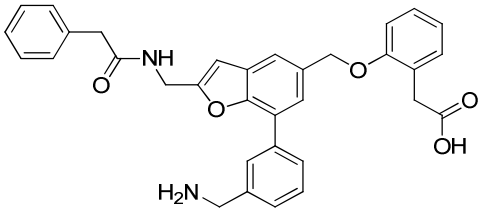
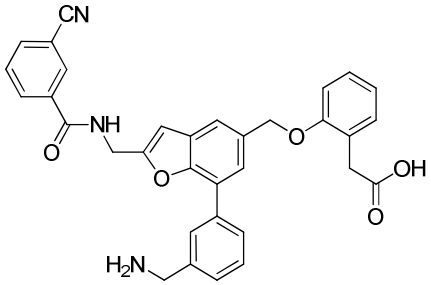
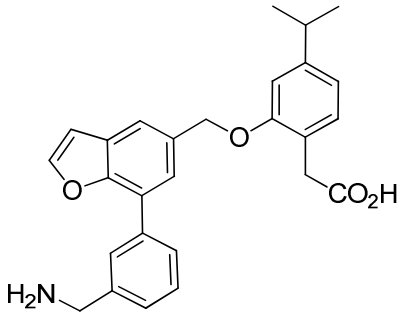
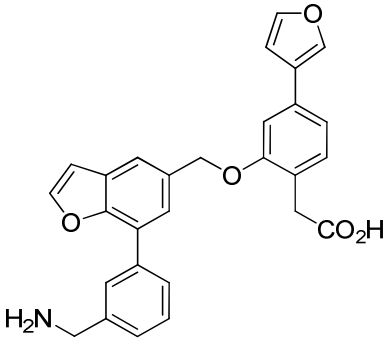
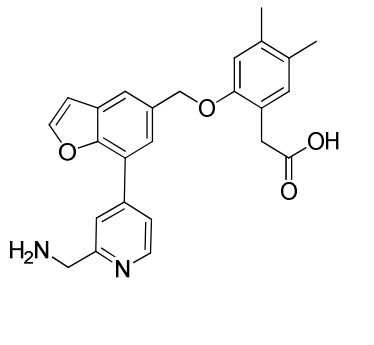
	
	
	
	
	 (+)-isomer

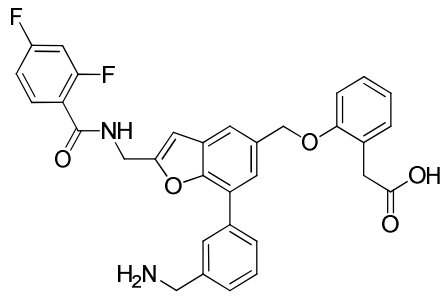
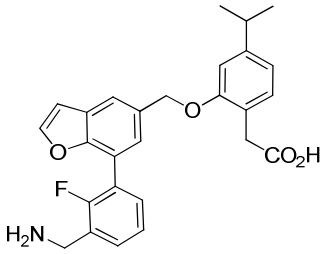
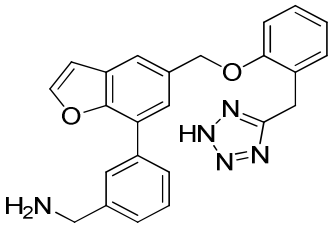
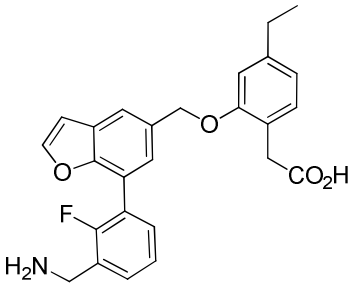
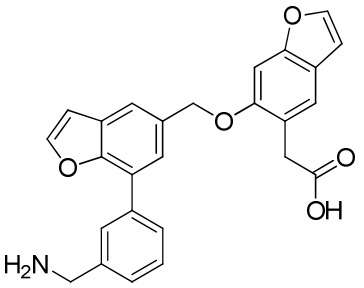
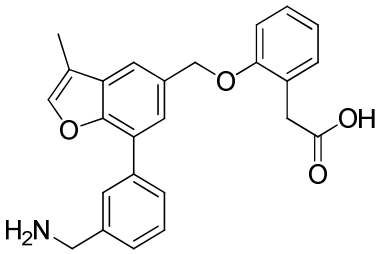
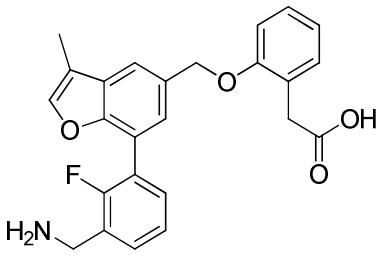
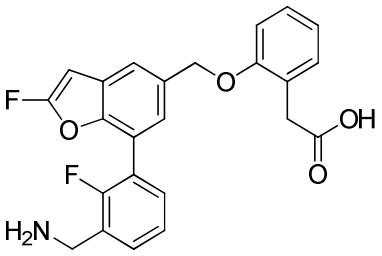
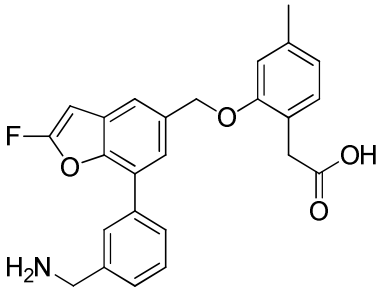
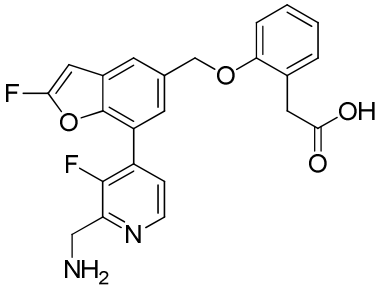
	
	 (-)-isomer
 (+)-isomer	
	 (+)-isomer
	

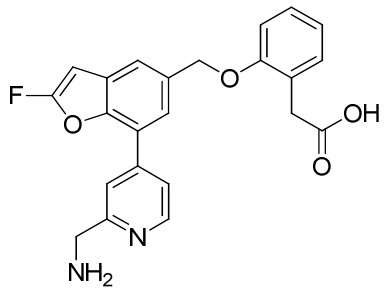
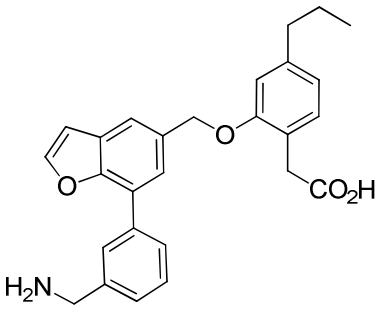
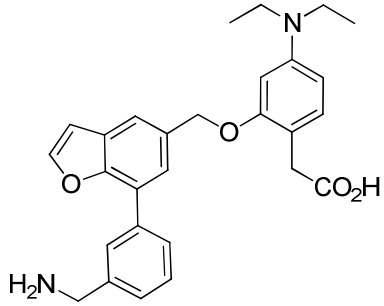
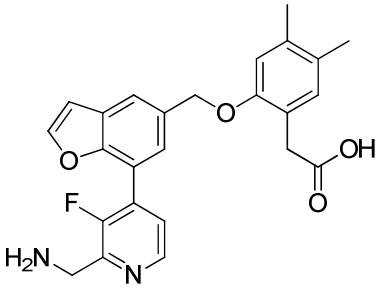
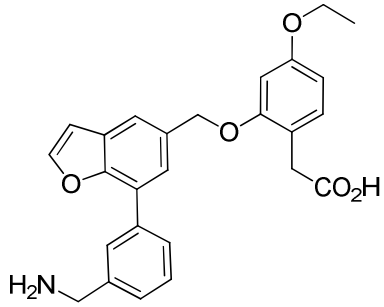
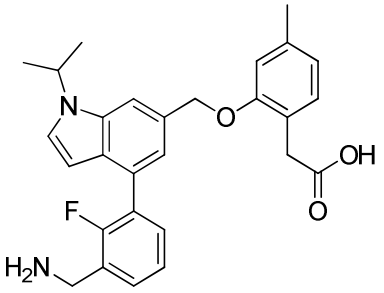
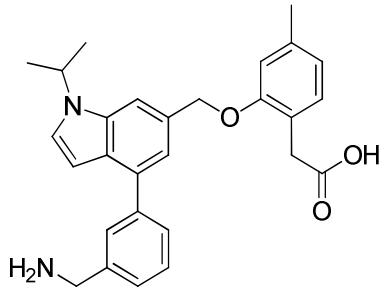
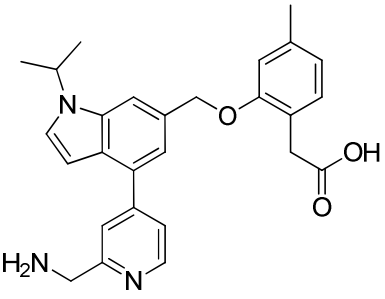
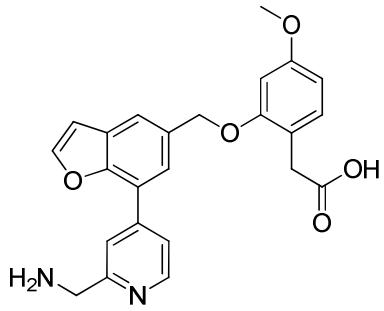
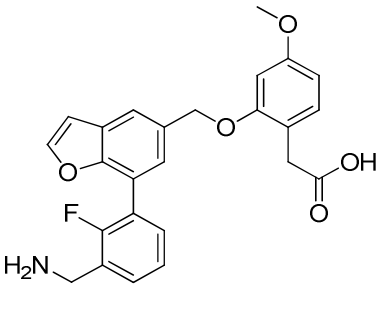
 (-)-isomer	
	
	
	

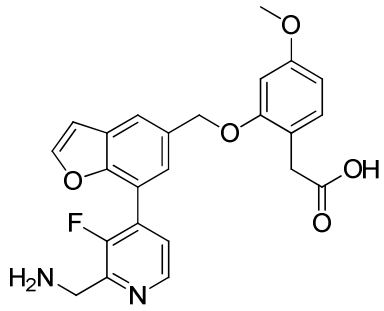
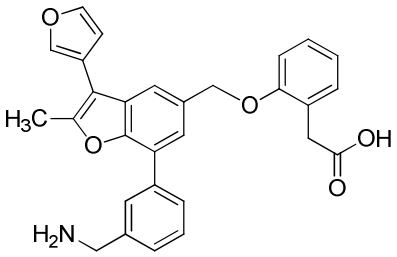
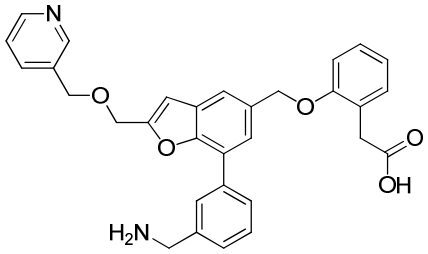
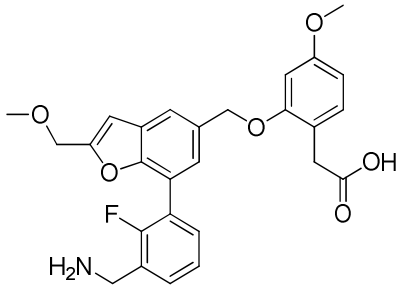
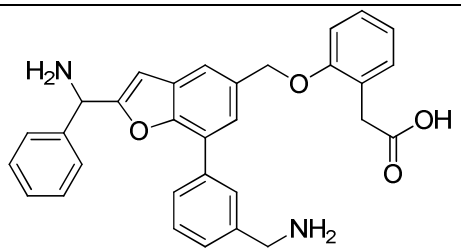
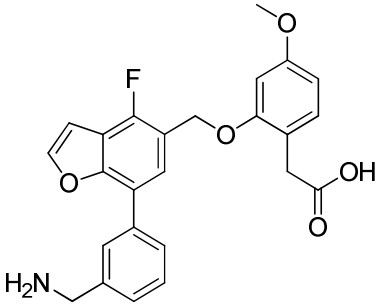
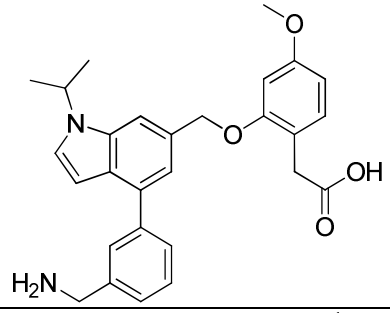
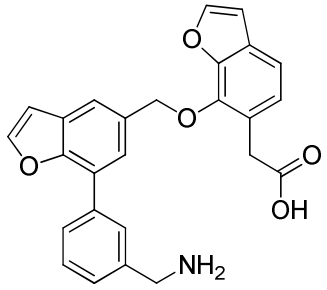
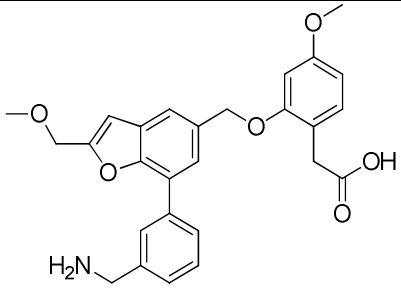
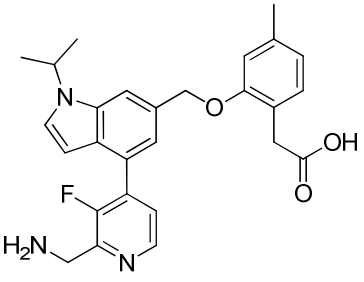
	
	
	
	

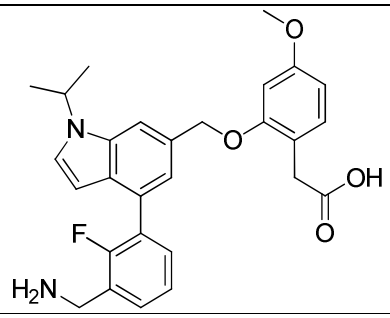
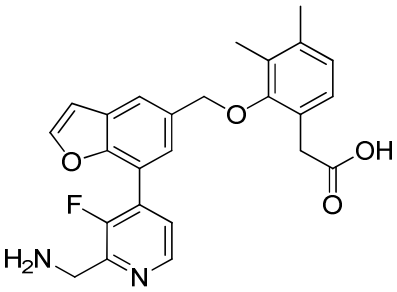
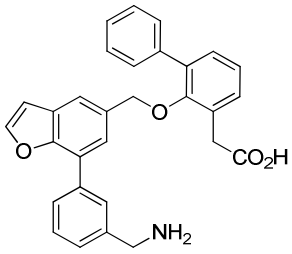
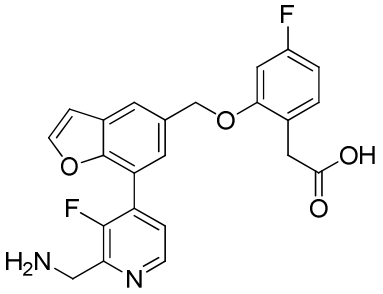
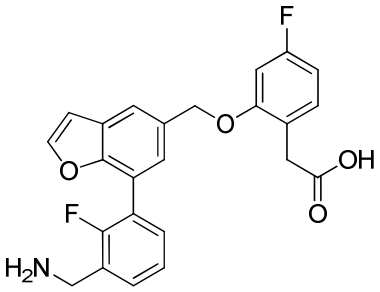
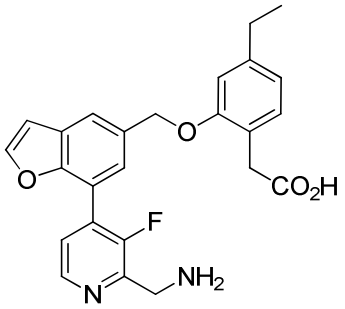
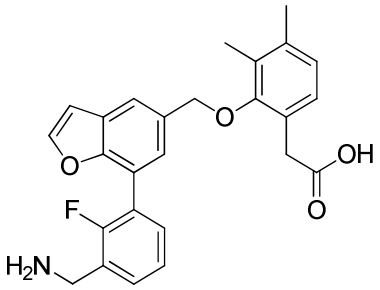
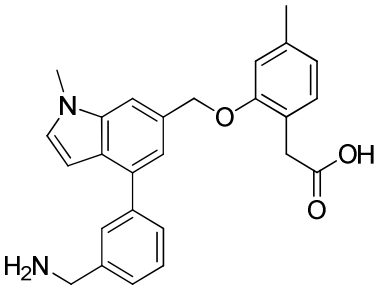
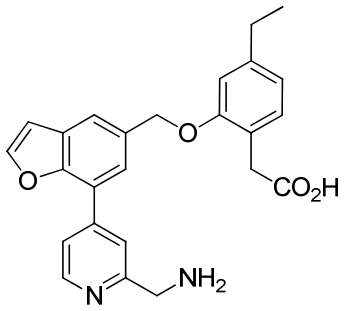
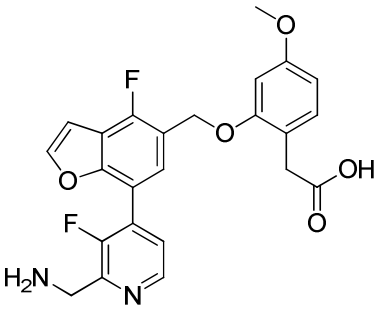
	
	
	
	
	

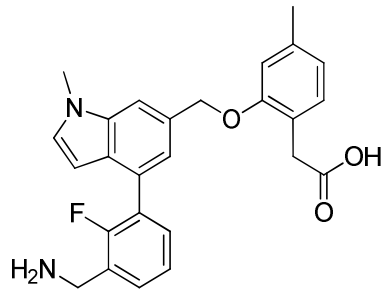
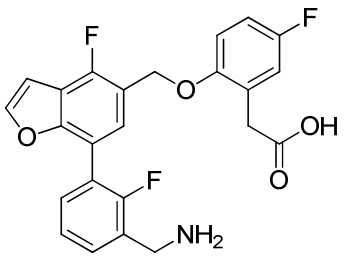
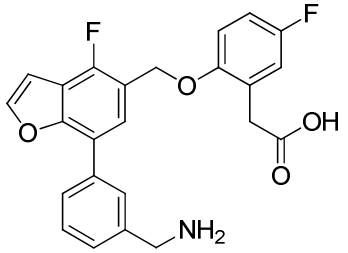
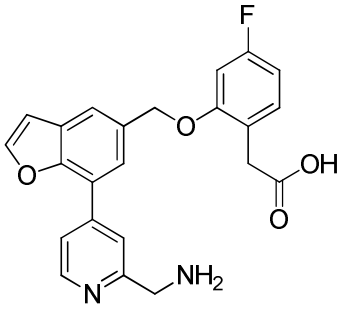
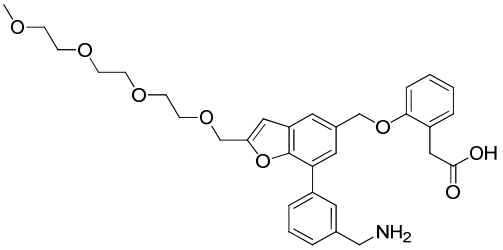
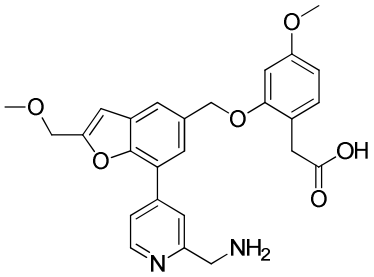
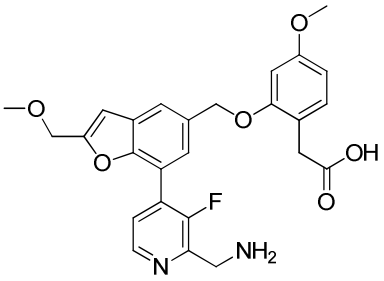
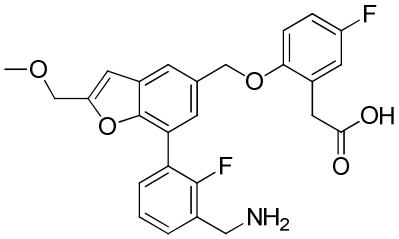
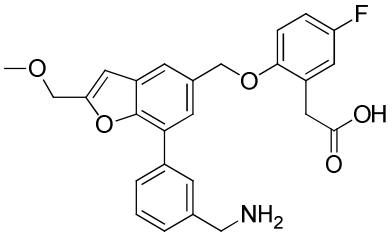
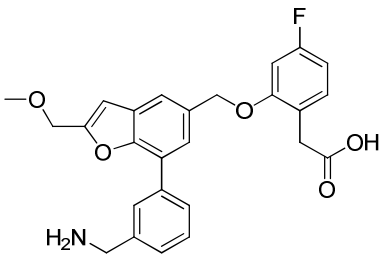
	
	
	
	
	

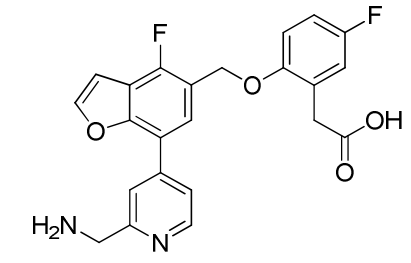
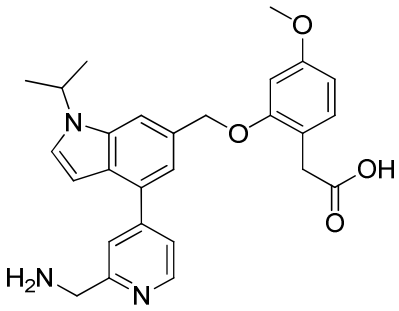
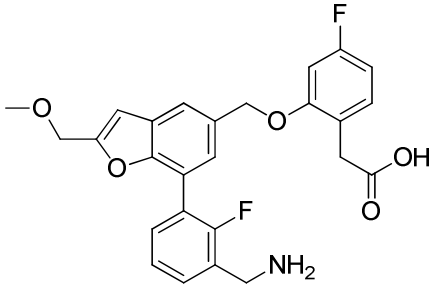
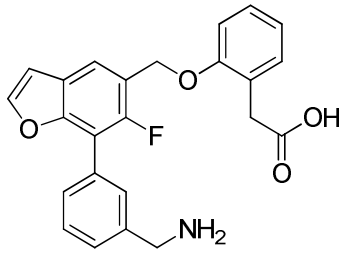
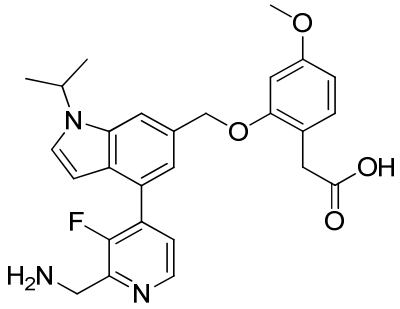
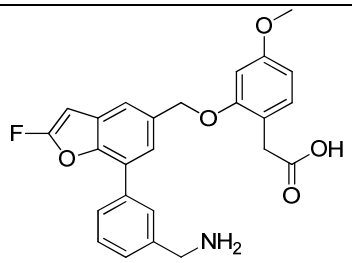
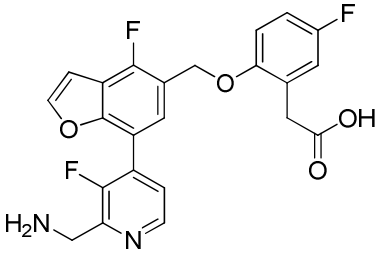
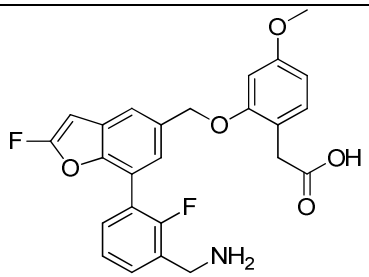
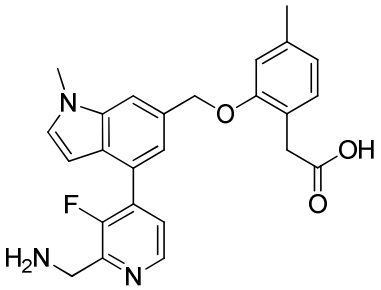
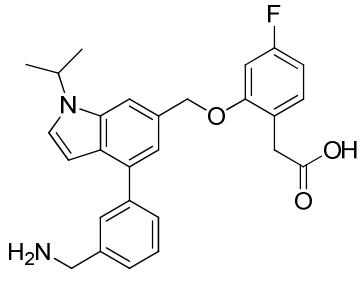
	
	
	
	
	

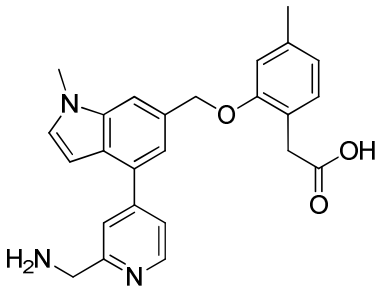
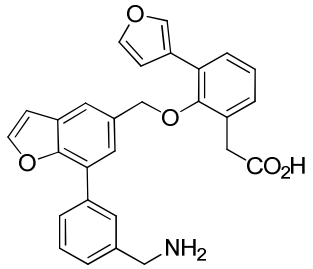
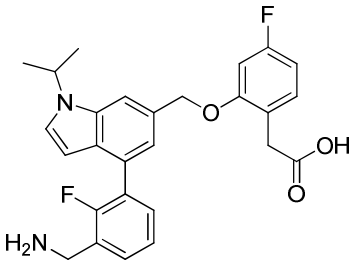
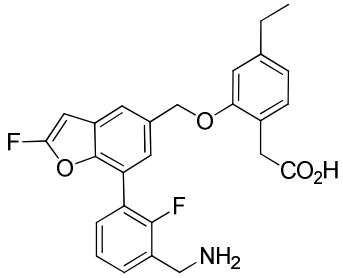
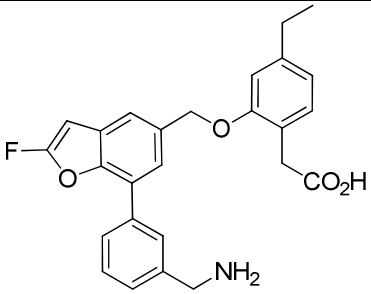
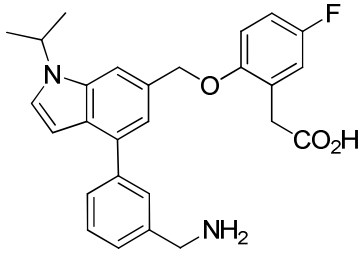
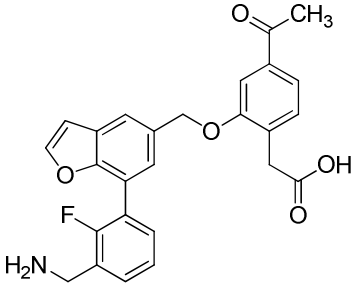
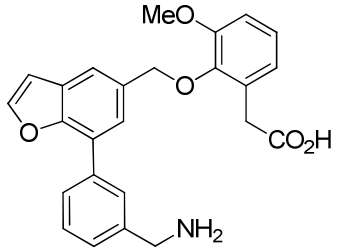
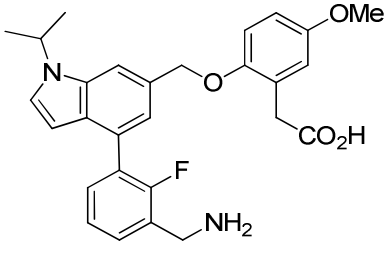
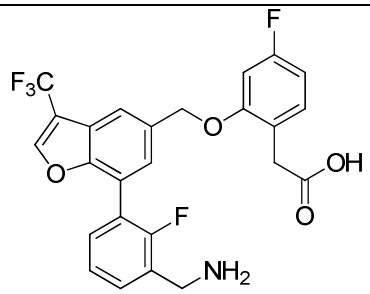
	
	
	
	
	

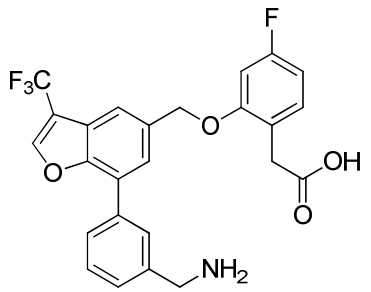
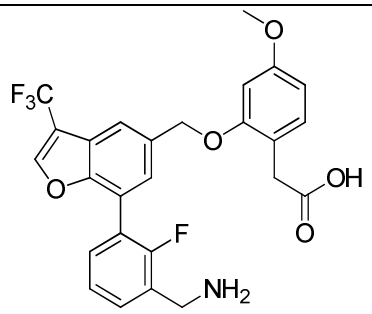
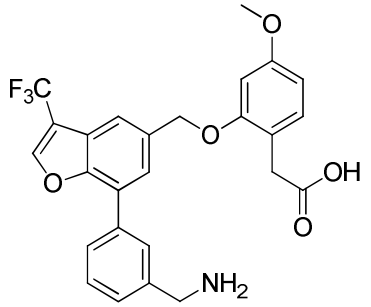
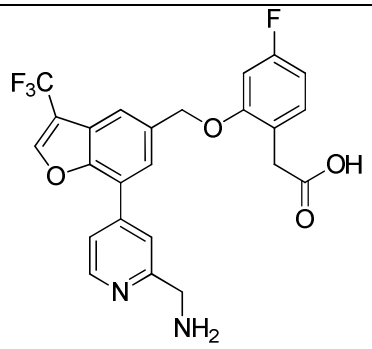
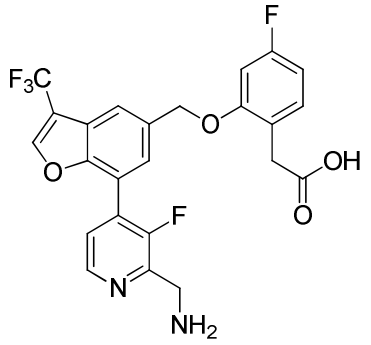
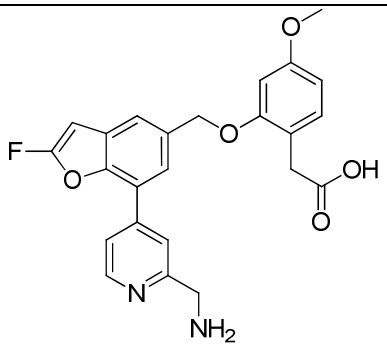
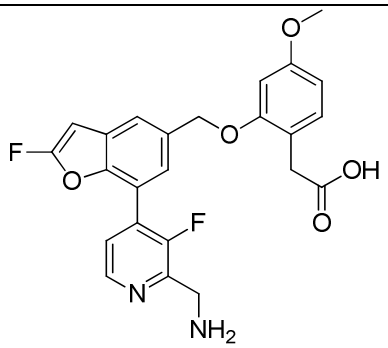
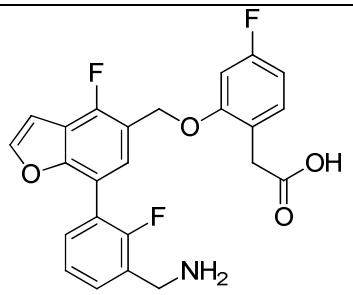
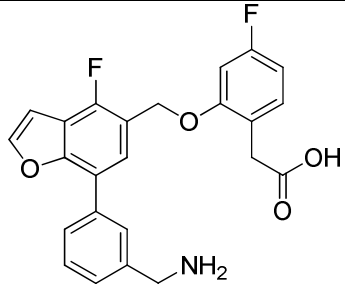
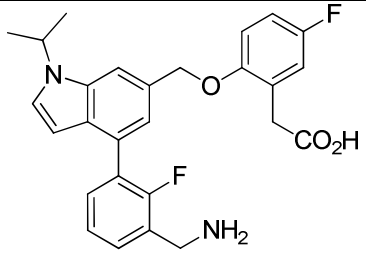
	
	
 (+)-isomer	
	
	

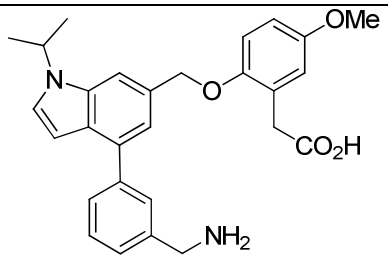
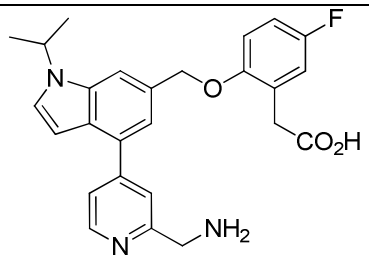
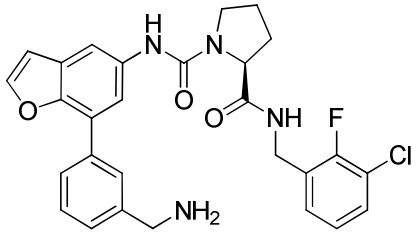
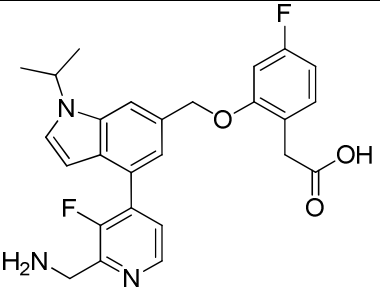
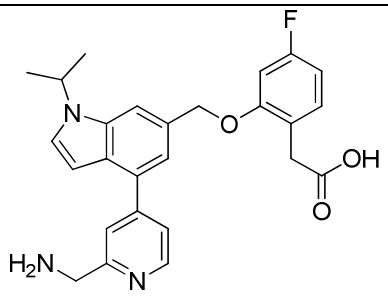
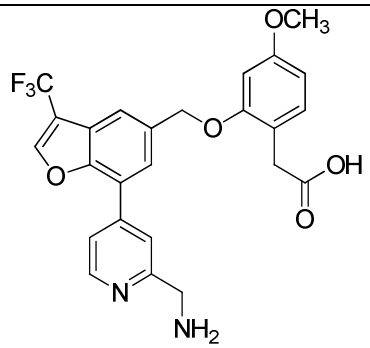
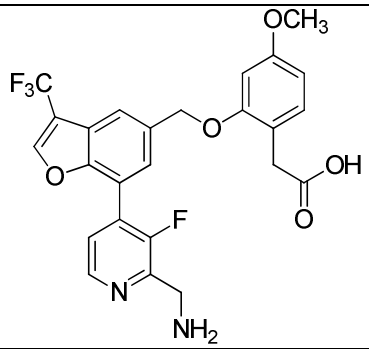
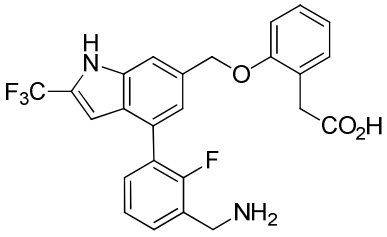
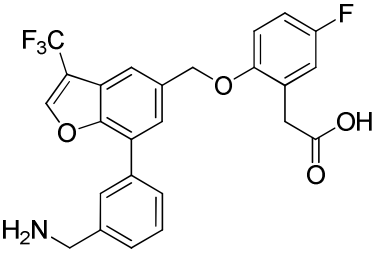
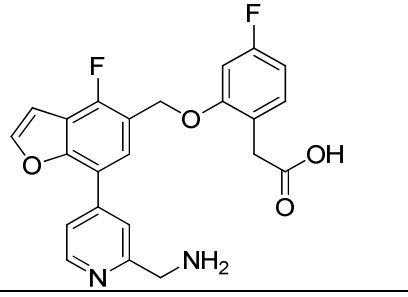
	
	
	
	
	

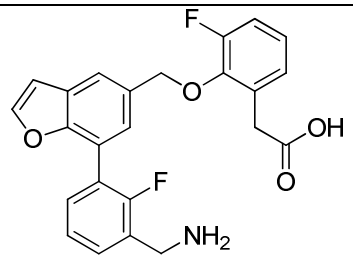
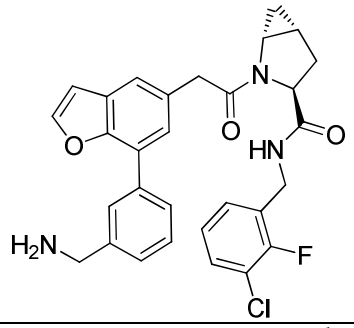
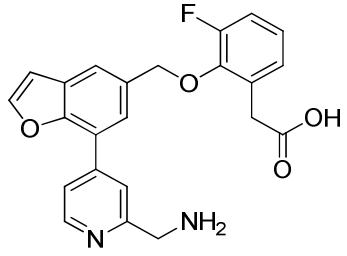
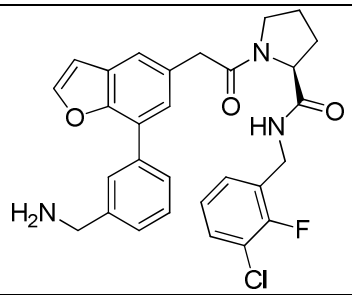
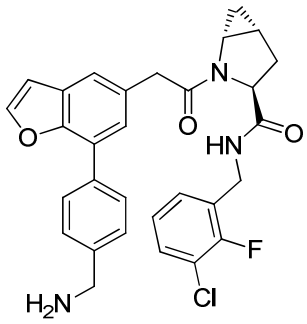
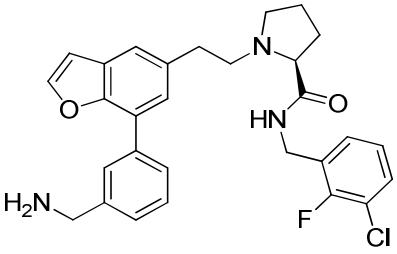
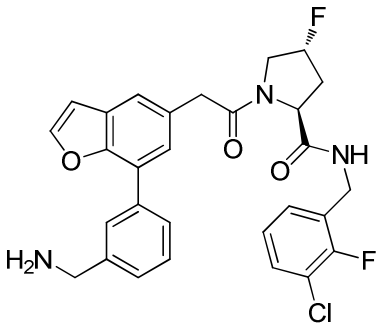
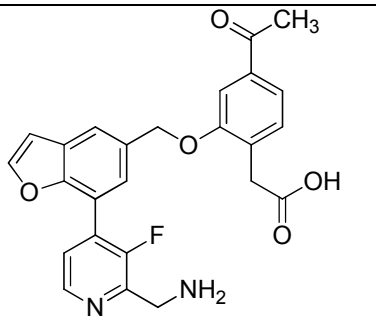
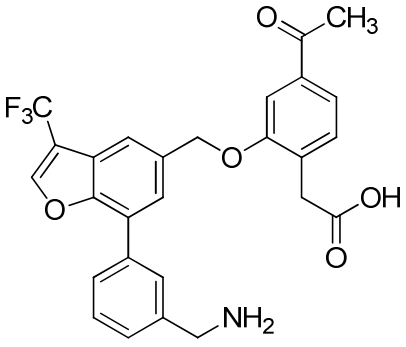
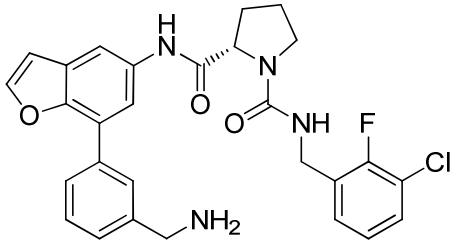
	
	
	
	
	

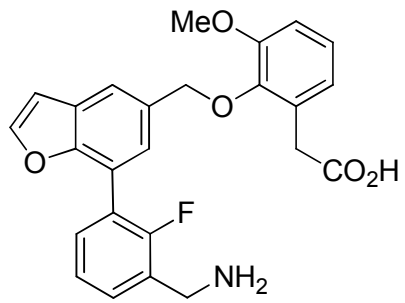
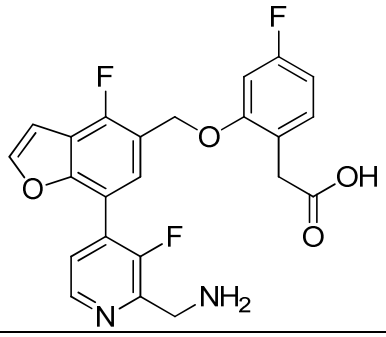
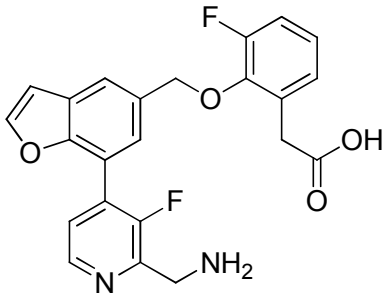
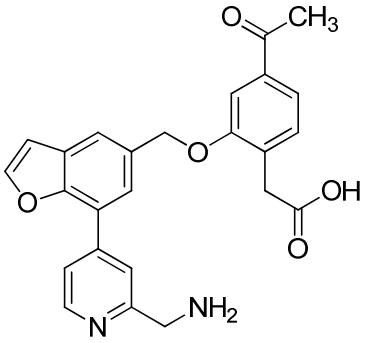
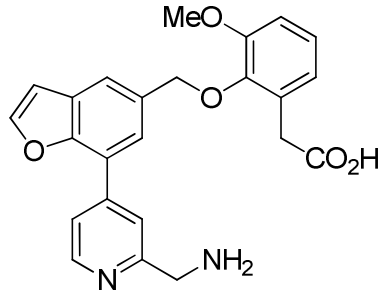
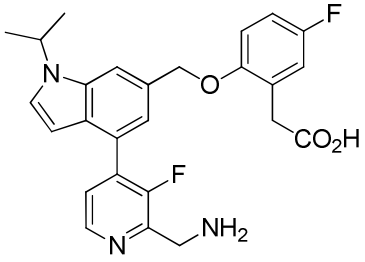
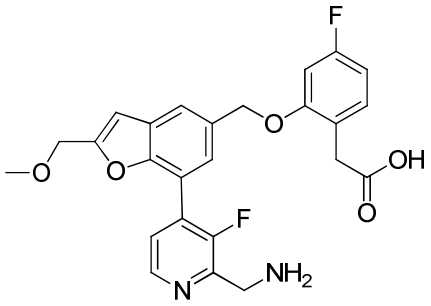
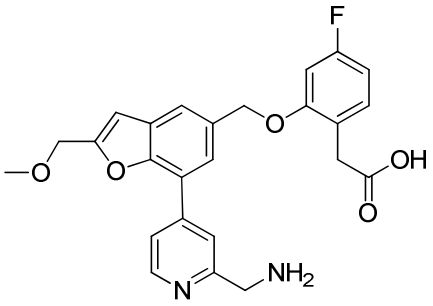
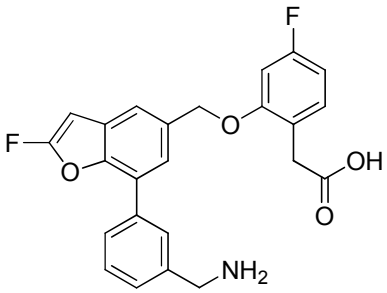
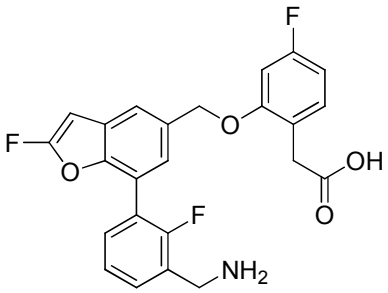
	
	
	
	
	

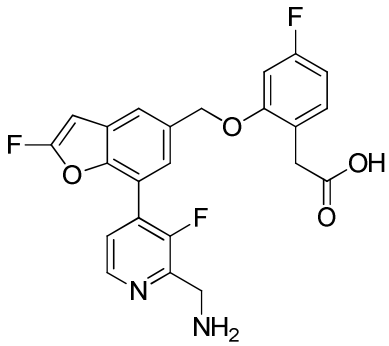
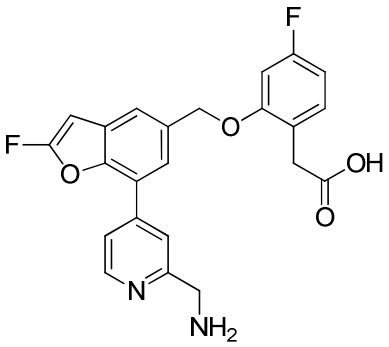
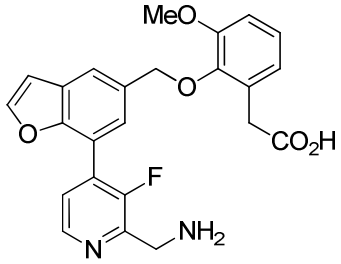
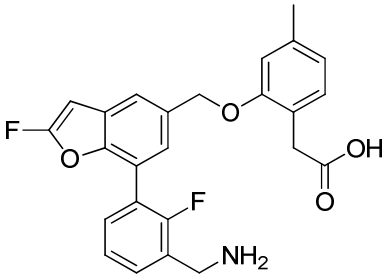
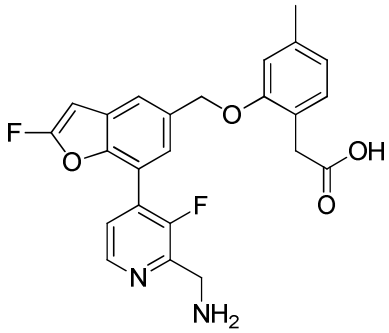
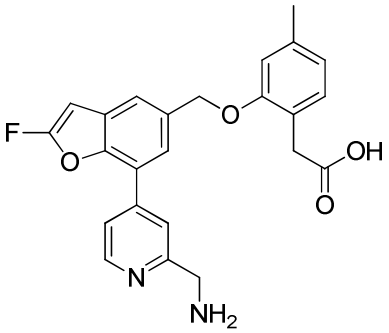
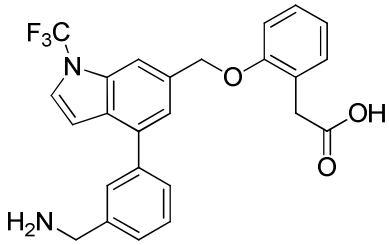
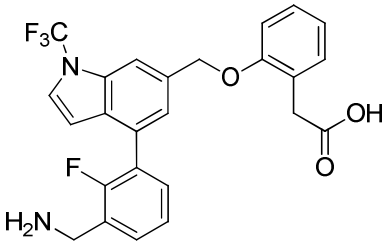
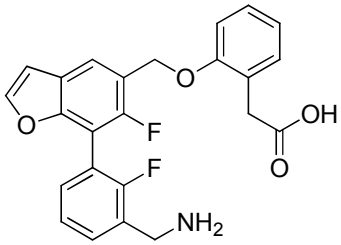
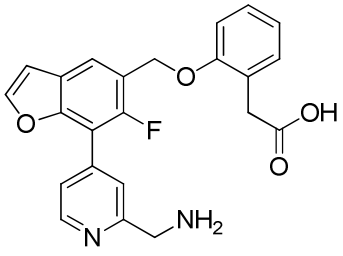
	
	
	
	
	

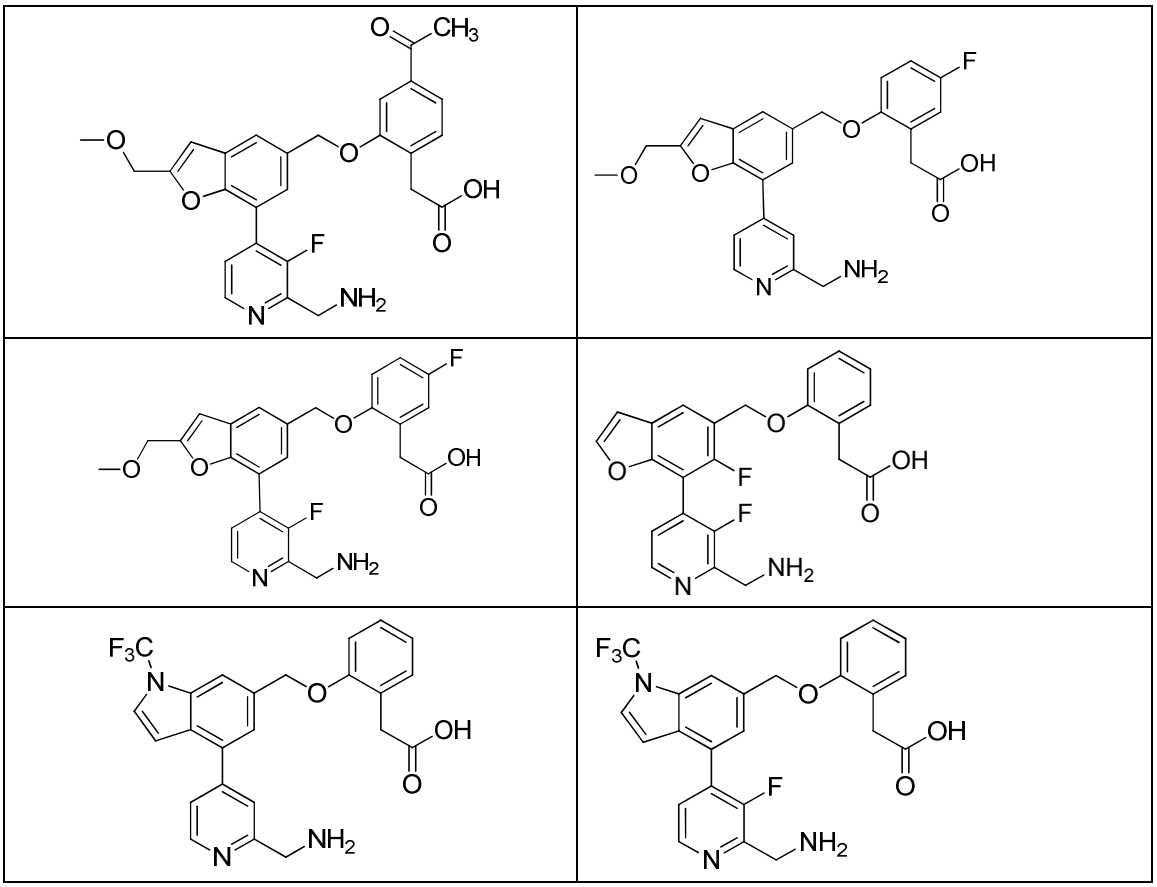
	
	
	
	
	

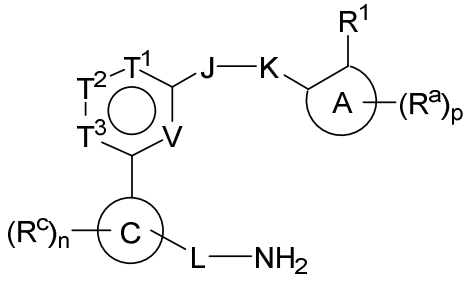
	
	
	
	
	



En otros aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II-g), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos:



(II-g);

donde:

el anillo A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

el anillo C es arilo o heteroarilo;

R^a, en forma independiente en cada instancia, es halógeno, ciano, hidroxi, $-NH_2$, -NH(Ac), -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -NH(heterocicloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), $-N(alquil)_2$, -NHC(O)(alquilo), -CH(alquil

)NH_2, -CH(hidroxialquil)NH_2, -CH(haloalquil)NH_2, -CH(cicloalquil)NH_2, -CH(heterocicloalquil)NH_2, -CH(aril)NH_2, -CH(heteroaril)NH_2, -CH_2NHC(O)(alquilo), -C(O)NH_2, -C(O)(alquilo), -SO_2NH_2, -SO_2(cicloalquilo), -SO_2(heterocicloalquilo), -SO_2(alquilo), -SO_2(arilo), o -SO_2(heteroarilo); o se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo;

T^1 es N, CH, NR^{T1}, o CR^{T1};

T^2 es NR^{T2} o CR^{T2};

T^3 es N, CH, NR^{T3}, o CR^{T3};

donde:

(a) T^1 es CR^{T1} o NR^{T1}, donde R^{T1} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo cicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^3 es N o CH; o

(b) T^3 es CR^{T3} o NR^{T3}; donde R^{T3} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^1 es N o CH; y

al menos uno de (a) T^2 es NR^{T2}, (b) T^3 es N, o (c) T^1 es NR^{T1};

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste

en -NH_2, -COOH, -CH_2COOH, -CH(NH(CO)(alquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilalquil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(arilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(NH(CO)(heteroarilo sustituido cicloalquil))COOH, -CH(S(alquil))COOH, -CO(NH)CH_2(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)CH_2(heteroarilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(arilo sustituido o no sustituido), -CO(NH)(heteroarilo sustituido o no sustituido), y -CH_2(tetrazolilo);

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

J

es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

K

es -C(O)-, -NH-, -CH_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO_2-, -N(alquilo)-, -CH(alquilo)-, -CH(cicloalquilo)-, -N((C(O)O)arilalquilo)-, -N((C(O)O)heteroarilalquilo)-, o -N(C(O)arilalquilo)-;

R^c, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -NR^jR^k, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

L se selecciona entre el grupo que consiste en una

unión, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CHR^2-, -CF_2-, -CFR^2-, -C(O)-, -C(=NR^L)-, -C(=CH R^L)-, -$S(O)_2$-, y -S(O)-;

donde R^L es H o alquilo;

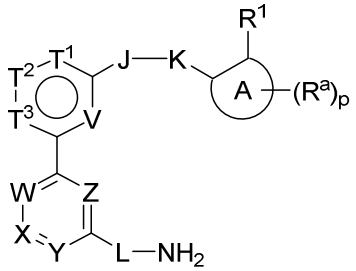
o donde R^L y una instancia de R^c tomados junto con los átomos participantes forman un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo;

V es N o CH; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S*, o una mezcla de *R* y *S*.

En otros aspectos, la invención provee compuestos que tienen la estructura de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos:



(II);

donde:

el anillo (A) es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

R^a, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano,

hidroxi, -NH_2, -NH(Ac), -NH(alquilo), -$N(alquil)_2$, -NHC(O)(alquilo), -CH_2NHC(O)(alquilo), -$C(O)NH_2$, -C(O)(alquilo), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alcoxi, alquilo, (cicloalquil)alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo;

T^1 es N, CH, NR^{T1}, o CR^{T1};

T^2 es NR^{T2} o CR^{T2};

T^3 es N, CH, NR^{T3}, o CR^{T3};

donde:

(a) T^1 es CR^{T1} o NR^{T1}, donde R^{T1} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo cicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^3 es N o CH; o

(b) T^3 es CR^{T3} o NR^{T3}; donde R^{T3} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

T^1 es N o CH; y

al menos uno de (a) T^2 es NR^{T2}, (b) T^3 es N, o (c) T^1 es NR^{T1};

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste

en $-NH_2$, $-CH_2COOH$, -CH(NH(CO)(alquil))COOH, -CH(NH(CO)(cicloalquil))COOH, $-CO(NH)CH_2$arilo, $-CO(NH)CH_2$heteroarilo, -CO(NH)arilo, y -CO(NH)heteroarilo;

p es 0, 1, o 2;

J es -C(O)-, -NH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, o -CH(alquilo)-;

K es -C(O)-, -NH-, -O-, $-CH_2-$, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -N(alquilo)-, o -CH(alquilo)-;

donde al menos uno de J y K es -C(O)-, $-CH_2-$, o -CH(alquilo)-;

W es N, CH, o CR^c;

X es N, CH, o CR^c;

Y es N, CH, o CR^c;

Z es N, CH, o CR^c;

R^c, en forma independiente en cada instancia, se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, $-NR^JR^k$, alcoxi, y alquilo;

L se selecciona entre el grupo que consiste en una

unión, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^2-$, $-CF_2-$, $-CFR^2-$, -C(O)-, $-C(=NR^L)-$, y $-C(=CHR^L)-$;

donde R^L es H o alquilo;

o donde R^L y una instancia de R^c tomados junto con los átomos participantes forman un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido;

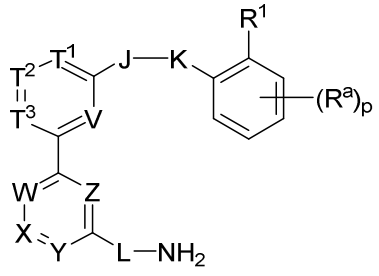
R^2 es alquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo;

V es N o CH; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S*, o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, el anillo  es fenilo, tiofenilo, furilo, pirazol, o piridinilo, preferiblemente fenilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (II) tiene la estructura de la fórmula (IIa):



(IIa).

En algunas formas de realización de fórmula (II) o (IIa), p es 1. En algunas de dichas formas de realización, R^a es alquilo o alcoxi.

En algunas formas de realización, p es 0.

En algunas formas de realización, R^1 es $-CH_2COOH$.

En algunas formas de realización, -J–K– se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, y $-CH_2O-$, preferiblemente $-CH_2O-$.

En algunas formas de realización, U es CH. En otras formas de realización, V es CH.

En algunas formas de realización, cada uno de W, X, Y, y Z es CH.

En algunas formas de realización, al menos uno de W, X, Y, y Z es CR^c. Por ejemplo, Z puede ser CR^c y/o Y puede ser CR^c. En algunas de dichas formas de realización, R^c es halógeno, por ejemplo, fluoruro.

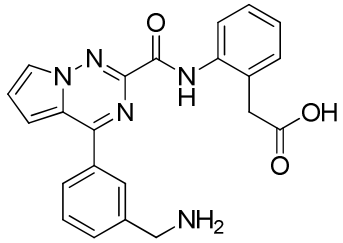
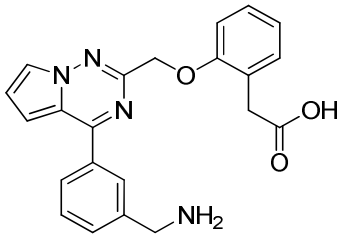
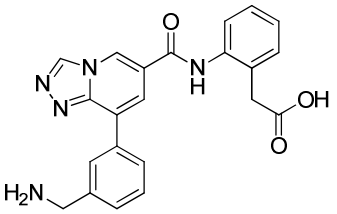
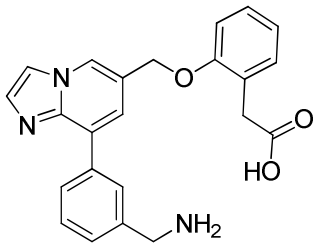
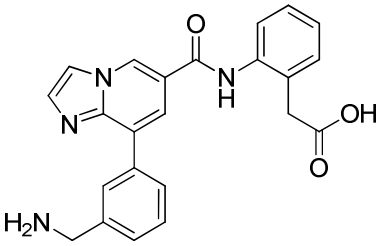
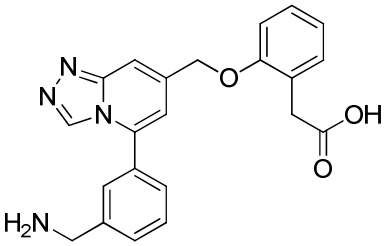
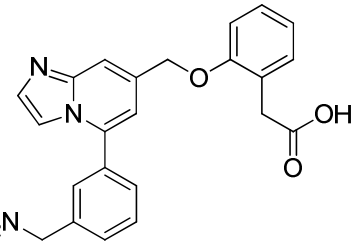
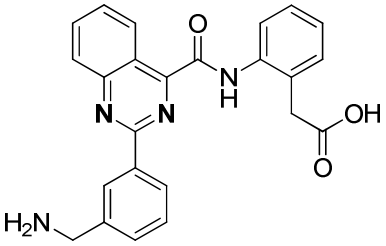
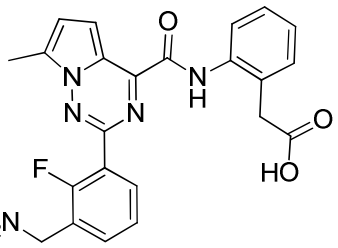
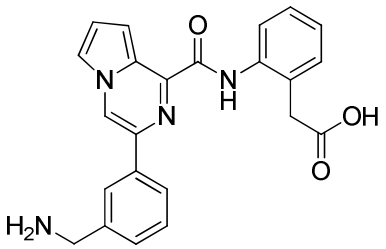
De manera alternativa, al menos uno de W, X, Y, y Z es N. Por ejemplo, Z puede ser N. De manera alternativa, Y puede ser N.

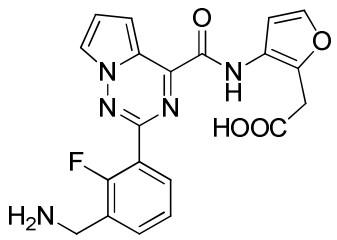
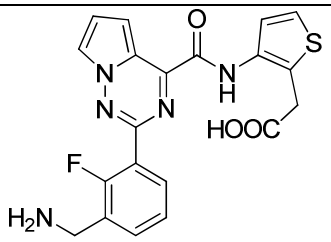
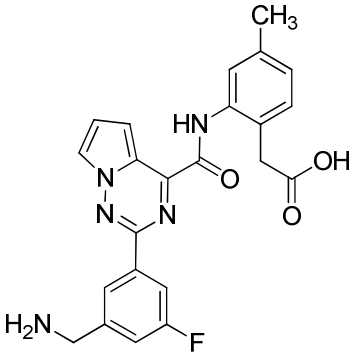
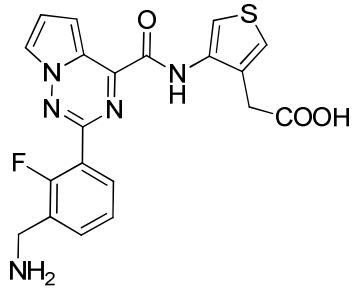
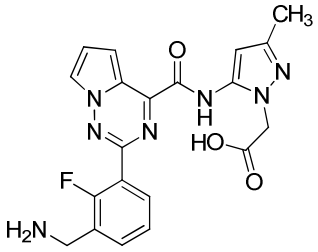
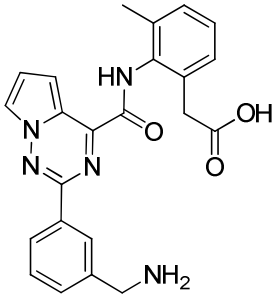
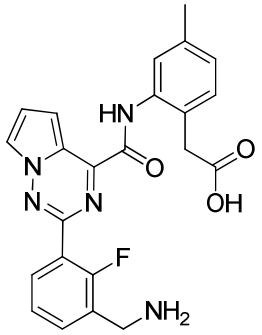
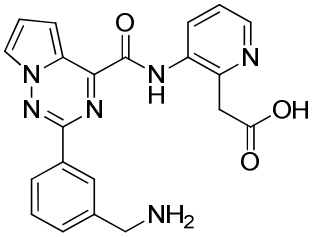
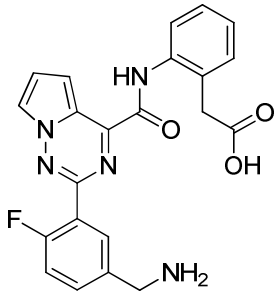
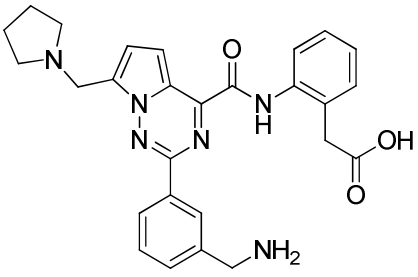
En algunas formas de realización, L es $-CH_2-$.

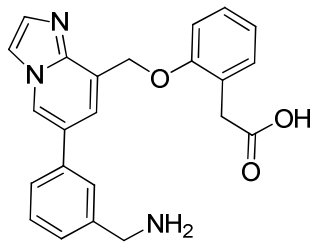
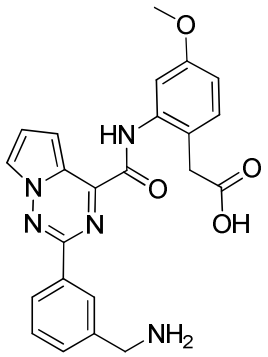
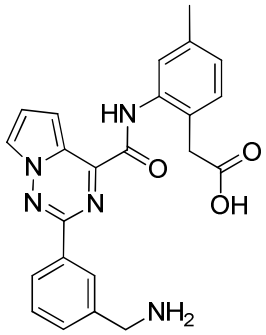
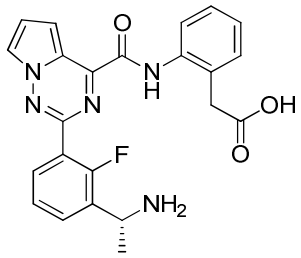
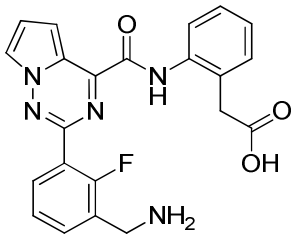
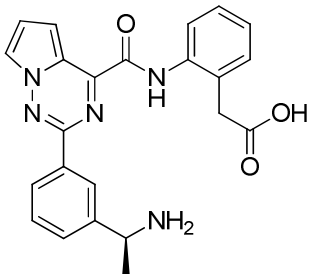
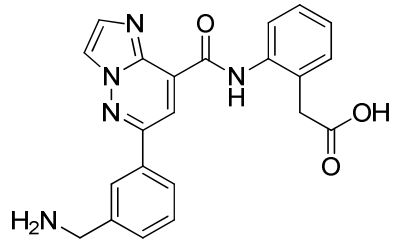
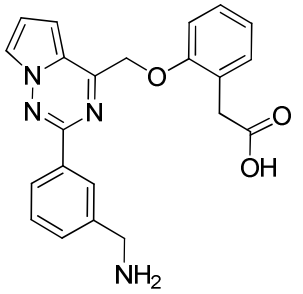
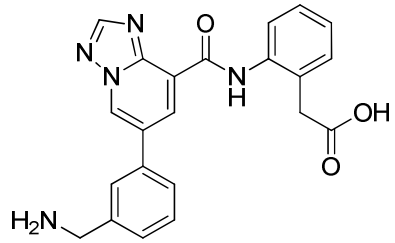
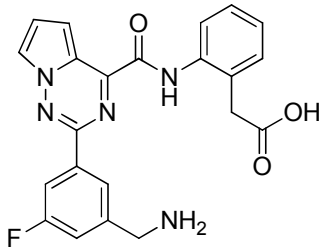
En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (II) o (IIa), T^1 es CR^{T1}; y R^{T1} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, como por ejemplo pirrol, imidazol, o 1,2,4-triazol.

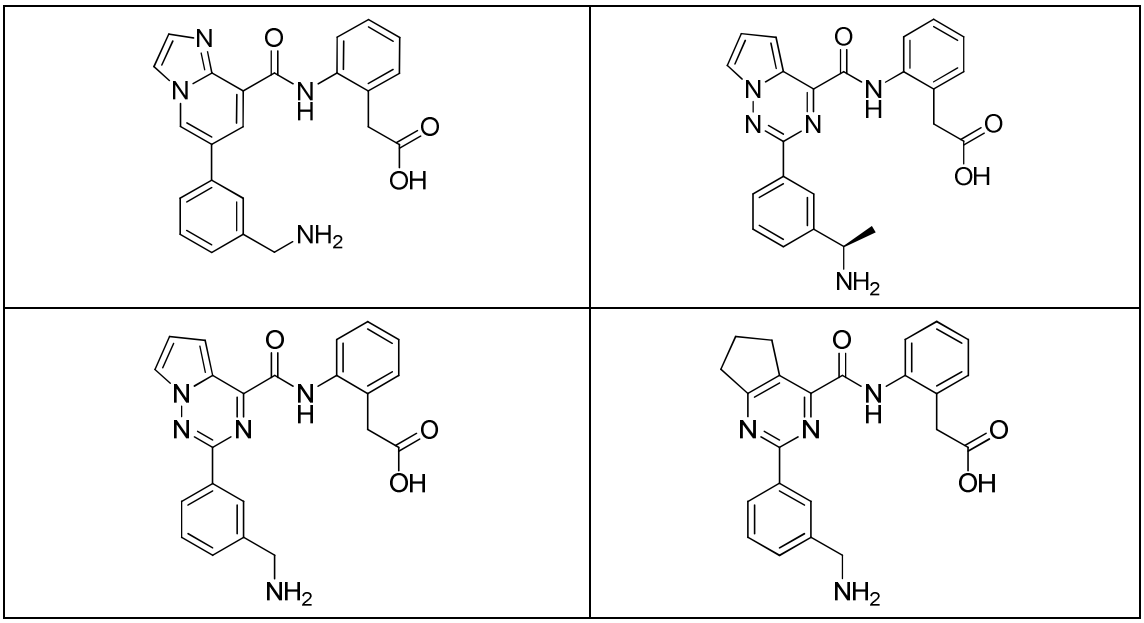
En formas de realización alternativas del compuesto de fórmula (II) o (IIa), T^3 es CR^{T3}; y R^{T3} y R^{T2}, tomados junto con los átomos participantes, forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, como por ejemplo pirrol, imidazol, 1,2,4-triazol, o piridina.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (II) se selecciona entre la siguiente tabla de compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos:



Composiciones farmacéuticas

La invención provee composiciones farmacéuticas, en donde cada una comprende uno o más compuestos de la invención, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de compuestos de la invención, los cuales pueden incluir sales y/o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En determinadas formas de realización, una composición farmacéutica de la invención además comprende por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional diferente de un compuesto de la invención. El por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente útil en el tratamiento de una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por combinación de uno o más compuestos de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

Métodos de uso

La presente invención provee compuestos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento.

En determinados aspectos, la invención provee un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento.

En determinados aspectos, la invención provee métodos para tratar o prevenir una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema del complemento. El método incluye el paso de administrar a un sujeto que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando o previniendo de esta manera la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema del complemento. El reducir la actividad del sistema del complemento en el sujeto, se trata la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento.

Como alternativa, en determinados aspectos, la invención provee un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento.

Como alternativa, en determinados aspectos, la invención provee el uso de un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema del complemento.

Como se usa en la presente, una “enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento” se refiere a cualquier enfermedad o condición en la cual se desea reducir la actividad del sistema del complemento. Por ejemplo, puede ser deseable reducir la actividad del sistema del complemento al inicio de la activación no apropiada o hiperactivación del sistema del complemento.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es un trastorno inmunológico.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad del sistema nervioso central.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad renal.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad cardiovascular.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad neurodegenerativa o enfermedad neurológica

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en hemoglobinuria nocturna paroxística, síndrome urémico hemolítico atípico, rechazo de trasplante de órgano, miastenia gravis, neuromielitis óptica, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de depósitos densos, enfermedad de aglutininas frías, y síndrome antifosfolípidos catastrófico.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es hemoglobinuria nocturna paroxística.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es síndrome urémico hemolítico atípico.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es rechazo de trasplante de órgano.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es miastenia gravis.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es neuromielitis óptica.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es glomerulonefritis membranoproliferativa.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es enfermedad de depósitos densos.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es enfermedad de aglutininas frías.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es síndrome antifosfolípidos catastrófico.

En otras formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento es síndrome de distrés respiratorio del adulto, infarto de miocardio, inflamación de pulmones, rechazo hiperagudo (rechazo de trasplante), sepsis, derivación cardiopulmonar, quemaduras, asma, reestenosis, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de Guillain-Barré, shock hemorrágico, hemoglobinuria nocturna paroxística, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, infertilidad, enfermedad de Alzheimer, rechazo de órgano (trasplante), miastenia gravis, esclerosis múltiple, almacenamiento de plaquetas, o hemodiálisis.

En otras formas de realización, la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) (AAV), anemia hemolítica autoinmunológica por anticuerpos calientes, nefropatía por IgA, glomerulonefritis por C3, y glomeruloesclerosis segmentaria focal.

En ciertas formas de realización la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno hematológico.

En ciertas formas de realización donde la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del del complemento es un trastorno ocular o un trastorno de ojo.

En ciertas formas de realización la enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del sistema complementario es degeneración macular, degeneración macular vinculada a la edad (AMD), edema macular, edema macular diabético, neovascularización coroidal (CNV), uveitis, uveitis de Behcet, retinopatía diabética

proliferativa, retinopatía diabética no proliferativa, glaucoma, retinopatía hipertensiva, una enfermedad de neovascularización de la córnea, rechazo posterior al transplante de córnea, una enfermedad distrófica de la córnea, una enfermedad autoinmune de ojos secos, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjogren, una enfermedad ambiental de ojos secos, distrofia endotelial de Fuchs, oclusión venosa retinal, o inflamación post-operatoria.

Formulaciones, rutas de administración, y dosificación

Los compuestos de la invención, y las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse como composiciones farmacéuticas y se administran a un huésped mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración seleccionada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, por ruta intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, tópica, o subcutánea. En la invención también se contemplan rutas de administración adicionales.

Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden administrar en forma sistémica, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Los mismos se pueden encapsular en cápsulas de recubrimiento de gelatina dura o blanda, se les puede dar la forma de comprimidos, o bien se pueden incorporar directamente al alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usarse en la forma de comprimidos digeribles, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones por supuesto puede variarse y convenientemente puede ser de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener los siguientes diluyentes y vehículos: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un

lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartame o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria, o saborizante de fresa. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, la misma puede contener, además de los materiales de los tipos previos, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes varios materiales adicionales como recubrimientos o que modifican de alguna otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, o las cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, shellac o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes y un colorante y saborizante tal como saborizante de fresa o naranja. Por supuesto, cualquier material que se use en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar a preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o por vía intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua o una solución acuosa fisiológicamente aceptable, opcionalmente mezclado con un tensioactivo no tóxico. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos, y en aceites. Bajo condiciones convencionales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo y que están adaptadas para la preparación extra temporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables o infusibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debe ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de elaboración y almacenamiento. El vehículo o transportador líquido puede ser un solvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites

vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, soluciones amortiguadoras o cloruro de sodio. Se puede lograr una absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según los requerimientos, seguido por esterilización con filtros. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación pueden incluir técnicas de secado al vacío y secado por congelación, las cuales pueden dar un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente filtradas a esterilidad.

Para la administración tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando los mismos son líquidos. Sin embargo, en general ha de ser deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen a sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las cuales se pueden disolver o dispersar los presentes compuestos a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un determinado uso. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar a partir de almohadillas absorbentes,

usarse para impregnar vendajes u otros apósitos, o rociarse sobre el área afectada usando atomizadores de bomba o de aerosol.

También se pueden emplear con los vehículos líquidos espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados para formar pastas dispersables, geles, ungüentos, jabones, y similares, para su aplicación directamente a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para administrar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en el arte; por ejemplo, véase Jacquet y col. (Patente de los EE.UU. No. 4.608.392; incorporada a la presente a modo de referencia), Geria (Patente de los EE.UU. No. 4.992.478; incorporada a la presente a modo de referencia), Smith y col. (Patente de los EE.UU. No. 4.559.157; incorporada a la presente a modo de referencia), y Wortzman (Patente de los EE.UU. No. 4.820.508; incorporada a la presente a modo de referencia).

Las dosificaciones útiles de los compuestos de la invención se pueden determinar, por lo menos en forma inicial, mediante la comparación de su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones y otros animales, a humanos, son conocidos en el arte; por ejemplo, véase la Patente de los EE.UU. No. 4.938.949 (incorporada a la presente a modo de referencia).

La cantidad del compuesto, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que se requiere para usar en el tratamiento variará no solo con el compuesto particular, sal o profármaco seleccionado, sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la condición que se está tratando y la edad y condición del paciente, y finalmente estará a discreción del médico o clínico a cargo.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el rango de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 90 mg/kg de peso corporal por día, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 75 mg por kilogramo de peso corporal por día, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la invención, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, convenientemente se pueden formular en formas de dosificación unitarias; por ejemplo, que contienen entre 5 y 1000 mg, entre 10 y 750 mg, o entre 50 y 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En una forma de realización, la invención provee una composición que comprende un compuesto de la invención, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, formulada como una forma de dosificación unitaria. La dosis deseada se puede presentar en forma conveniente en una dosis individual o como dosis divididas a administrar a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La sub dosis en sí misma puede además dividirse adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretamente separadas.

Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas del mismo, también pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes útiles para tratar o prevenir isquemia, hemorragia, o daño por reperfusión. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas del mismo, también pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para tratar o prevenir un trastorno ocular o trastorno de ojo.

Otros sistema de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación temporal, liberación retrasada o liberación sostenida conocidos en la especialidad. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas del compuesto activo, aumentando la conveniencia para el paciente y el médico. Se encuentran disponibles sistemas de adminsitración con diversos tipos de liberación que son conocidos en la especialidad. Puede ser deseable el uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo. La liberación a largo plazo, en el presente contexto, significa que el sistema de administración o implante se diseña y organiza para proporcionar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 30 días, y preferiblemente 60 días.

En algunas formas de realización, se formula un compuesto de la invención para administración intraocular, por ejemplo inyección o inserción directa dentro de un dispositivo médico intraocular o en asociación con el mismo. En algunas formas de realización, se

formula un compuesto de la invención como una solución oftálmica. En algunas formas de realización, puede adminsitrarse un compuesto de la invención por administración ocular, por ejemplo, por adminitración ocular local, incluyendo tópica, intravítrea, periocular, transescleral, retrobulbar, juxtaescleral, supracoroidal, o sub-tenon. Puede adminsitrarse un compuesto de la invención por adminitración ocular solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención se pueden formular para depositar en un dispositivo médico, que puede incluir cualquiera de una variedad de tipos convencionales de injertos, stents, incluyendo injertos de stents, catéteres, balones, canastas, u otro dispositivo que se puede desplegar o implantar en forma permanente dentro de un lumen corporal. Como ejemplo particular, sería deseable tener dispositivos y métodos que puedan administrar los compuestos de la invención a una región del cuerpo que se ha tratado mediante una técnica intervencional.

En una forma de realización ejemplificativa, se puede depositar un compuesto de la invención dentro de un dispositivo médico, tal como un stent, y administrarse al sitio de tratamiento para el tratamiento de una parte del cuerpo.

Los stents se han usado como vehículos de administración para agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Los stents intravasculares en general se implantan en forma permanente en vasos coronarios o periféricos. Los diseños de stents incluyen a los de la Patente de los EE.UU. No. 4.733.655 (Palmaz), la Patente de los EE.UU. No. 4.800.882 (Gianturco), o la Patente de los EE.UU. No. 4.886.062 (Wiktor). Dichos diseños incluyen a stents tanto metálicos como poliméricos, así como también stents auto expandibles y expandibles con balones. También se pueden usar los stents para administrar un fármaco al sitio de contacto con la vasculatura, como se divulga en la Patente de los EE.UU. No. 5.102.417 (Palmaz), la Patente de los EE.UU. No. 5.419.760 (Narciso, Jr.), la Patente de los EE.UU. No. 5.429.634 (Narciso, Jr.) y en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center), por ejemplo.

El término “depositado” se refiere a que el compuesto se usa para recubrir, se adsorbe, se coloca, o se incorpora de alguna otra manera dentro del dispositivo mediante métodos

conocidos en el arte. Por ejemplo, el compuesto se puede embeber y liberar desde adentro ("tipo matriz") o estar rodeado y liberarse ("tipo reservorio") a través de los materiales poliméricos que recubren o que envuelven el dispositivo médico. En el ejemplo último, el compuesto puede atraparse dentro de los materiales poliméricos o se puede acoplar con los materiales poliméricos usando una o más de las técnicas para generar dichos materiales que son conocidas en el arte. En otras formulaciones, el compuesto se puede conectar a la superficie del dispositivo médico sin la necesidad de realizar un recubrimiento, por ejemplo por medio de enlaces separables, y liberarse a lo largo del tiempo, o se puede remover mediante procesos activos mecánicos o químicos. En otras formulaciones, el compuesto puede estar en una forma permanentemente inmovilizada que presenta el compuesto en el sitio de implante.

En determinadas formas de realización, el compuesto se puede incorporar con composiciones poliméricas durante la formación de los recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como los stents. Los recubrimientos que se producen a partir de estos componentes típicamente son homogéneos y son útiles para recubrir diversos dispositivos diseñados para implantar.

El polímero puede ser un polímero bioestable o uno bioabsorbible, dependiendo de la tasa de liberación deseada o el grado de estabilidad polimérica deseada, pero con frecuencia se prefiere un polímero bioabsorbible para esta forma de realización debido a que, contrariamente a un polímero bioestable, el mismo no estará presente por mucho tiempo después de la implantación sin causar ninguna respuesta adversa local crónica. Los polímeros bioabsorbibles que se pueden usar incluyen, a título enunciativo no taxativo, a poli(L-ácido láctico), policaprolactona, poligicólido (PGA), poli(lactida-co-gicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(D-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), poli(D, L-ácido láctico), poli(D, L-lactida) (PLA), poli (L-lactida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-trimetileno carbonato) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(trimetileno carbonato), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), polialquilen

oxalatos, polifosfacenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, polihidroxi ácido butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de hidrogeles en bloque entrecruzados o anfipáticos, y otros polímeros bioabsorbibles adecuados conocidos en el arte. También se pueden usar polímeros bioestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja tales como poliuretanos, siliconas, y poliésteres, y también se pueden usar otros polímeros si los mismos se pueden disolver o curar o polimerizar sobre el dispositivo médico, tales como poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilopirrolidona; éteres de polivinilo, tales como polivinil metil éter; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinil cetonas; polivinil aromáticos, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y con olefinas, tales como copolímeros de etileno-metil metacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxietil-aspartamida-fenol; óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetil celulosa.

Los polímeros y las matrices de polímeros semipermeables pueden elaborarse como artículos formados, tales como válvulas, stents, tuberías, prótesis y similares.

En determinadas formas de realización de la invención, el compuesto de la invención se acopla a un polímero o matriz polimérica semipermeable que se forma como un stent o dispositivo de injerto de stent.

Típicamente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por centrifugación, inmersión o aspersión. También se pueden

utilizar otros métodos conocidos en el arte para este propósito. Los métodos de aspersión incluyen a los métodos tradicionales así como también a las técnicas de microdeposición con un dispensador de tipo chorro de tinta. Además, se puede depositar un polímero sobre un dispositivo implantable usando fotomodelado para colocar el polímero solamente sobre partes específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo provee una capa uniforme alrededor del dispositivo lo que permite una mejor difusión de los diversos analitos a través del recubrimiento del dispositivo.

En determinadas formas de realización de la invención, el compuesto se formula para liberarse a partir del recubrimiento polimérico hacia el entorno en el cual se coloca el dispositivo médico. Preferiblemente, el compuesto se libera de una manera controlada durante un marco de tiempo prolongado (por ejemplo, meses) usando por lo menos una de las varias técnicas bien conocidas que utilizan vehículos o capas poliméricas para controlar la elusión. Algunas de estas técnicas se describen en la Solicitud de Patente de los EE.UU. 2004/0243225A1, cuya divulgación se incorpora a la presente en su totalidad.

Más aún, como se describe por ejemplo en la Patente de los EE.UU. No. 6.770.729, que se incorpora a la presente en su totalidad, los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas pueden manipularse para que se pueda controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico. Por ejemplo, se puede modular el coeficiente de difusión del uno o más recubrimientos poliméricos para controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico. En una variación sobre este tema, se puede controlar el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para modular la capacidad de un analito que está presente en el entorno en el que se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la degradación o la hidrólisis de una parte del polímero) para tener acceso a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y por ejemplo, modular de esa manera la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico). Aún otra forma de realización de la invención incluye un dispositivo que tiene una pluralidad de recubrimientos poliméricos, en donde cada uno tiene una pluralidad de coeficientes de difusión. En dichas formas de realización de la invención, se puede modular

la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico mediante la pluralidad de recubrimientos poliméricos.

En aún otra forma de realización de la invención, la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico se controla mediante la modulación de una o más de las propiedades de la composición polimérica, tal como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos, o como alternativa, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, ciertas composiciones poliméricas se pueden diseñar para liberar un compuesto en respuesta a una disminución del pH de la composición polimérica.

Kits

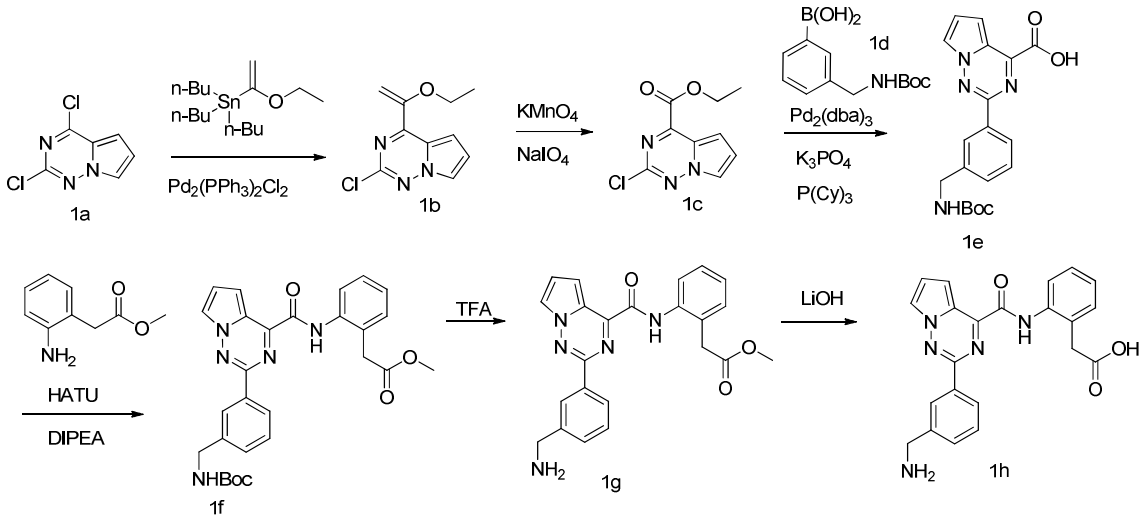
La invención también provee un kit, que comprende un compuesto de la invención, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo menos un agente terapéutico adicional, material de envasado, e instrucciones para administrar el compuesto de la invención o la sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, y el o los agentes terapéuticos adicionales a un mamífero para tratar o prevenir una enfermedad o condición que se caracteriza por una actividad aberrante del complemento. En una forma de realización, el mamífero es un humano.

Las personas con experiencia en el arte relevante han de comprender que a partir de la descripción de la invención contenida en la presente, teniendo en cuenta la información conocida por las personas con experiencia, son muy evidentes otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones y métodos que se describen en la presente, y las mismas pueden realizarse sin alejarse del alcance de la invención o cualquier forma de realización de la misma.

EJEMPLOS

Habiendo descrito la presente invención en detalle, la misma puede comprenderse más claramente hacienda referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen en la presente solamente con fines ilustrativos y no deben considerarse como una limitación de la invención.

Esquema-1



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**1h**)

Paso-1: Preparación de 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**1b**)

A una solución de 2,4-dicloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**1a**) (3 g, 15,96 mmol, CAS# 918538-05-3) en DMF (50 mL) bajo atmósfera de Ar se agregó 1-etoxiviniltri-*n*-butilestaño (7,07 mL, 20,74 mmol, CAS# 97674-02-7) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,56 g, 0,8 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 mL). La mezcla de reacción se lavó con agua (50 mL), salmuera (30 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%] para dar 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**1b**) (2,2 g, 62 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**)

Se suspendió periodato de sodio (1,17 g, 5,47 mmol) en agua (9 mL) y se sonicó hasta obtenerse una solución transparente (pH ~4). Esta solución se agregó a una solución de 2-cloro-4-(1-etoxivinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**1b**) (612 mg, 2,74 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL). Se agregó $KMnO_4$ (43 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó entre 7-8 usando solución acuosa saturada de K_2CO_3. El precipitado se retiró por filtración, se enjuagó exhaustivamente con DCM (4 x 20 mL). Los materiales filtrados combinados se lavaron con

agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (212 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**)

A una solución de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (150 mg, 0,67 mmol) en dioxano (6 mL) se agregó ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (192 mg, 0,77 mmol; CAS# 199609-62-6), trifosfato de potasio (282 mg, 1,33 mmol) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (56 mg, 0,2 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (61 mg, 0,07 mmol). La mezcla se desgasificó y se llenó con Ar, luego se calentó a 125 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-30%] para dar ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**) (150 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 – 8,08 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 11,2, 5,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**1f**)

A una solución de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**) (95 mg, 0,26 mmol) en DMF (8 mL) se agregó 2-(2-aminofenil)acetato de metilo (51 mg, 0,31 mmol, CAS# 35613-44-6), DIPEA (0,14 mL, 0,77 mmol) y HATU (118 mg, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó con agua (3 xs), salmuera, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 60-100%] para dar 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**1f**) (98 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,41 – 8,31 (m, 2H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

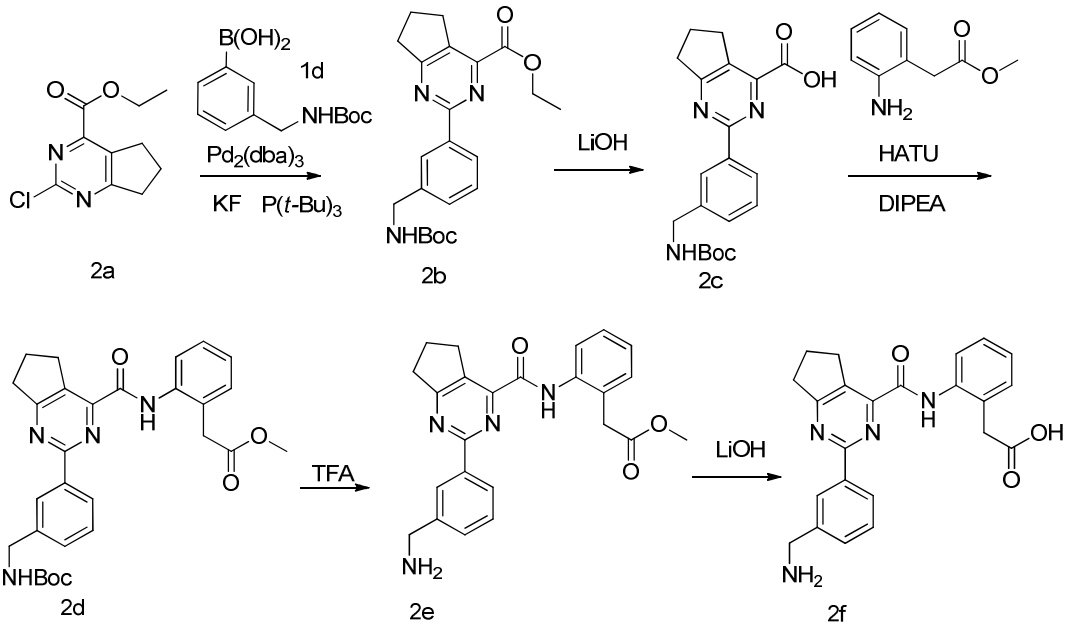
Paso-5: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**1g**)

A una solución de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**1f**) (92 mg, 0,18 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (0,28 mL, 3,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] para dar el compuesto (**1g**) (73 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo, 23 mg se convirtieron a la sal de HCl y se liofilizó para dar sal de HCl de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**1g**) (25 mg) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,69 – 8,62 (m, 1H), 8,58 (d, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 8,50 – 8,39 (m, 3H, intercambiable por D_2O), 8,39 – 8,33 (m, 1H), 7,77 – 7,56 (m, 4H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 4,23 – 4,11 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,55 (s, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); (ES-): 414,4 (M-1), 450,3 (M+Cl); HPLC, pureza 92,70%.

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**1h**)

A una solución de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**1g**) (62 mg, 0,15 mmol) en THF (10 mL) se agregó hidróxido de litio hidratado (63 mg, 1,49 mmol) en agua (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se retiró bajo vacío, el residuo obtenido se acidificó a pH 4 con HCl (2N), el sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 2mL) y se secó al vacío para dar ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**1h**) (36 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,36 (s, 1H), 9,19 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,43 – 8,33 (m, 1H), 8,33 – 8,21 (m, 1H), 8,00 – 7,84 (m, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 3H), 7,19 – 7,05 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); MS (ES+): 402,4 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1); pureza HPLC, 90,46%.

Esquema-2



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acético (**2f**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (**2b**)

Se preparó el compuesto **2b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (**2a**) (200 mg, 0,88 mmol; CAS # 1660116-32-4; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Blaquiere, Nicole et al en la Solicitud PCT Internacional 2015025026, 26 de febrero de 2015) en DMF (20 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (251 mg, 0,97 mmol), fluoruro de potasio (169 mg, 2,91 mmol), tri-*tert*-butilfosfina (1,59 mL, 1,59 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0,18 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 120 °C durante 14 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 4:1)], 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (**2b**) (128 mg, 37% de rendimiento) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 – 8,22 (m, 2H), 7,57 – 7,33 (m, 3H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,12 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,46 – 1,30 (m, 12H); MS (ES+): 420,3 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxílico (**2c**)

Se preparó el compuesto **2c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (**2b**) (125 mg, 0,31 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (81 mg, 1,89 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxílico (**2c**), que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES-) 368,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**2d**)

Se preparó el compuesto **2d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxílico (**2c**) usando 2-(2-aminofenil)acetato de metilo (104 mg, 0,63 mmol), DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmol) y HATU (239 mg, 0,63 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**2d**) (127 mg) como un sólido amarillo, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 517,4 (M+1), 539,4 (M+Na); (ES-): 515,4 (M-1).

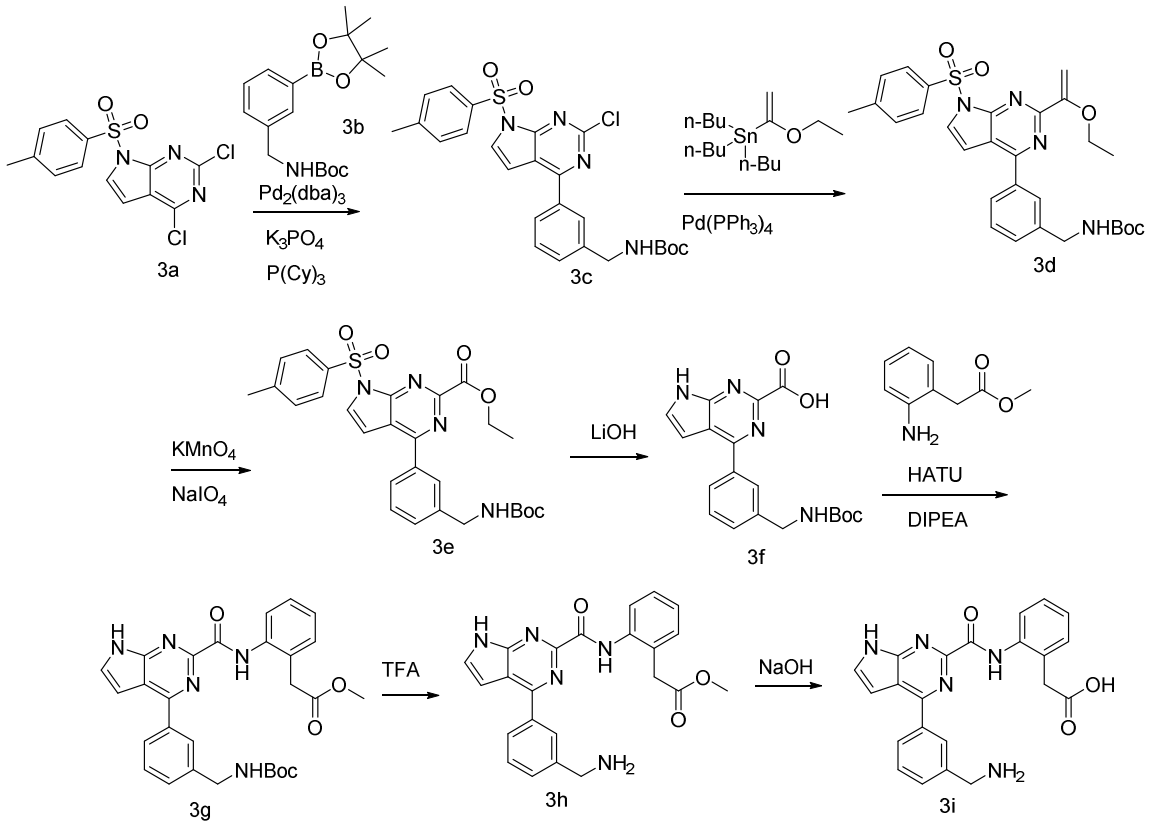
Paso-4: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**2e**)

Se preparó el compuesto **2e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**2d**) (127 mg, 0,25 mmol) usando TFA (0,57 mL, 7,38 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DCM/DMA-80 (1:0 hasta 4:1)], 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**2e**) (68 mg, 66% de rendimiento en tres pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,58 – 8,54 (m, 1H), 8,47 – 8,42 (m, 1H), 7,91 – 7,67 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,09 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H); MS (ES+): 417,3 (M+1); (ES-) 415,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acético (**2f**)

Se preparó el compuesto **2f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**2e**) (34 mg, 0,082 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (21 mg, 0,49 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-carboxamido)fenil)acético (**2f**) (24 mgs, 73% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,27 (s, 3H), 8,46 – 8,23 (m, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,22 – 2,05 (m, 2H); MS (ES+): 403,3 (M+1); (ES-): 401,4 (M-1)**.**

Esquema-3



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**3i**)

Paso-1: Preparación de 3-(2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3c**)

Se preparó el compuesto **3c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2,4-dicloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**3a)** (5 g, 14,61 mmol;

CAS # 934524-10-4; preparada de acuerdo con el procedimiento informado por Su, Qibin et al; en Journal of Medicinal Chemistry, 57(1), 144-158; 2014) en dioxano (100 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (3,25 g, 9,74 mmol; CAS#: 832114-05-3), fosfato de tripotasio (4,55 g, 21,43 mmol) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (0,82 g, 2,92 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,89 g, 0,97 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 120 °C durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3c**) (2,9 g, 58,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,10 – 8,07 (m, 1H), 8,06 – 8,04 (m, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,58 – 7,44 (m, 5H), 7,24 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 535,3, 537,3 (M+Na); (ES-): 511,3, 513,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 3-(2-(1-etoxivinil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3d**)

Se preparó el compuesto **3d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-1 a partir de 3-(2-cloro-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3c**) (2,5 g, 4,87 mmol) en DMF (100 mL) usando 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (2,16 mL, 6,34 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0,28 g, 0,24 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 110 °C durante 4h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-(1-etoxivinil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3d**) (1,7 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,01 – 7,94 (m, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 3H), 7,18 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 571,4 (M+Na); (ES-): 547,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de 4-(3-((tert-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**3e**)

Se preparó el compuesto **3e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-1 a partir de 3-(2-(1-etoxivinil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3d**) (1,5 g, 2,73 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) usando solución de periodato de sodio (1,17 g, 5,47 mmol) en agua (10 mL) y $KMnO_4$ (2 x 86 mg, 2 x 0,55 mmol, segundo agregado después de 12 h). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con

EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-(3-((tert-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**3e**) (500 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 551,3 (M+1), 573,3 (M+Na); (ES-): 549,4 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**3f**)

Se preparó el compuesto **3f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**3e**) (500 mg, 0,91 mmol) en THF (10 mL) usando hidróxido de litio hidratado (76 mg, 1,82 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**3f**) (145 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 12,69 (d, J = 21,6 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 8,18 – 8,05 (m, 2H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 4,27 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES-): 367,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**3g**)

Se preparó el compuesto **3g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**3f**) (120 mg, 0,33 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de metilo (161 mg, 0,98 mmol), DIPEA (0,11 mL, 0,65 mmol) y HATU (186 mg, 0,49 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**3g**) (42 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 538,3 (M+1).

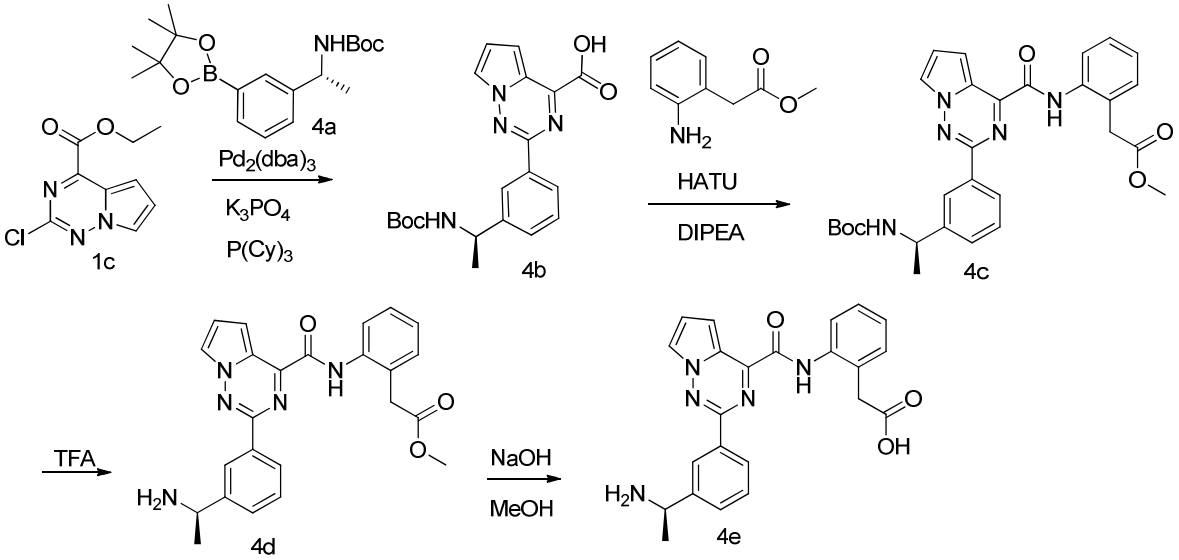
Paso-6: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**3h**)

El compuesto **3h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**3g**) (40 mg, 0,078 mmol) en DCM (8 mL) usando TFA (0,06 mL, 0,78 mmol). Esto dio 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**3h**) (13 mg, 40 % de rendimiento) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**3i**)

A una solución de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**3h**) (13 mg del paso precedente) en MeOH (5 mL) se agregó NaOH (12 mg, 0,31 mmol) en agua (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El MeOH se retiró bajo vacío, el residuo se acidificó a pH 3 y se purificó mediante cromatografía en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**3i**) (2 mg, 6% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,83 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,49 – 8,23 (m, 5H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,12 (m, 2H), 4,28 – 4,14 (m, 2H), 3,77 (s, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 436,3 (M+Cl); pureza HPLC 98,03%.

Esquema-4



Preparación de ácido (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**4e**)

Paso-1: Preparación de ácido (R)-2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**4b**)

Se preparó el compuesto **4b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (300 mg, 1,33 mmol) en dioxano (6 mL) usando (R)- 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (**4a**) (600 mg, 1,73 mmol; CAS# 887254-66-2, preparado

de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud PCT Internacional 2015009977, 22 de enero de 2015), solución de fosfato de tripotasio (564 mg, 2,66 mmol) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,4 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (122 mg, 0,13 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 125 °C durante 30 min. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-30%] ácido (R)-2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**4b**) (150 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES-): 381,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**4c**)

Se preparó el compuesto **4c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido (R)-2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**4b**) (150 mg, 0,39 mmol) en DMF (8 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de metilo (78 mg, 0,47 mmol), DIPEA (0,21 mL, 1,18 mmol) y HATU (179 mg, 0,47 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], (R)- 2-(2-(2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**4c**) (60 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 552,4 (M+1).

Paso-3: Preparación de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**4d**)

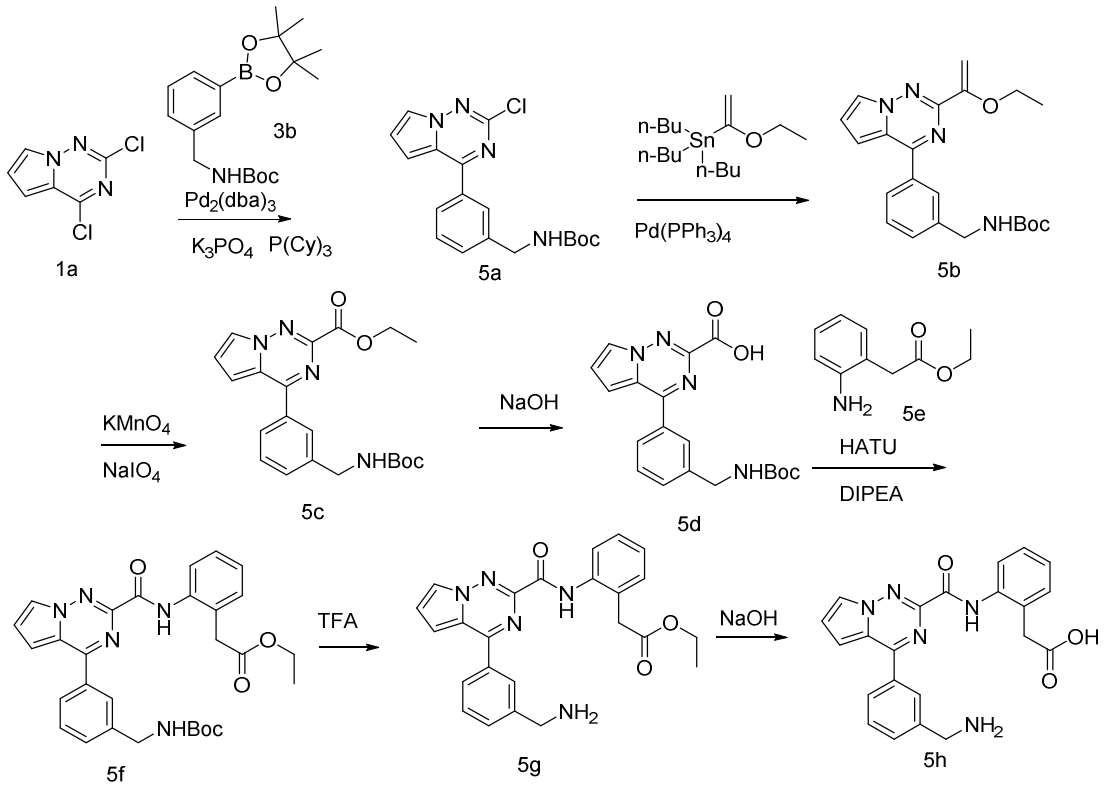
Se preparó el compuesto **4d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**4c**) (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (8 mL) usando TFA (0,087 mL, 1,13 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%], (R)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**4d**) (12 mg, 25 % de rendimiento), MS (ES+): 452,3 (M+Na); (ES-): 428,3 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**4e**)

A una solución de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de metilo (**4d**) (12 mg, 0,028 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución de NaOH (18 mg, 0,45 mmol) en agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó

durante 2h a temperatura ambiente y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. El residuo se acidificó a PH~3 y se purificó mediante cromatografía en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar ácido (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**4e**) (7 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,89 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,70 – 8,46 (m, 5H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 1H, , intercambiable por D_2O), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 4,65 – 4,47 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 438,3 (M+Na); (ES-): 414,4 (M-1); pureza HPLC, 98,78%.

Esquema-5



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acético (**5h**)

Paso-1: Preparación de 3-(2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**5a**)

Se preparó el compuesto **5a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2,4-dicloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**1a**) (1 g, 5,32 mmol) en

dioxano (50 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (1,48 g, 4,43 mmol), fosfato de tripotasio (1,88 g, 8,86 mmol) en agua (5 mL), triciclohexilfosfina (373 mg, 1,33 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,406 g, 0,44 mmol) en atmósfera de Ar y calentando a 75 °C durante 60 min. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-30%], 3-(2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**5a**) (1 g, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,08 – 7,98 (m, 2H), 7,65 – 7,50 (m, 3H), 7,40 – 7,30 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 1H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 3-(2-(1-etoxivinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**5b**)

Se preparó el compuesto **5b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-1 a partir de 3-(2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**5a**) (3,2 g, 8,92 mmol) en DMF (60 mL) usando 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (3,65 mL, 10,70 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,515 g, 0,45 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 110 °C durante 10h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-(1-etoxivinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**5b**) (3,1 g, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 – 8,21 (m, 1H), 8,11 – 8,00 (m, 2H), 7,64 – 7,47 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 5,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,46 – 1,31 (m, 12H).

Paso-3: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxilato de etilo (**5c**)

Se preparó el compuesto **5c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-1 a partir de 3-(2-(1-etoxivinil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**5b**) (500 mg, 1,27 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) usando solución de periodato de sodio (542 mg, 2,54 mmol) en agua (20 mL) y $KMnO_4$ (120 mg, 0,76 mmol, primer y segundo agregado 40 mg, 0,25 mmol después de 12 h). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxilato de etilo (**5c**) (255 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 – 8,39 (m, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,64 – 7,49 (m, 3H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m,

1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,47 – 1,31 (m, 12H); MS (ES+): 397,3 (M+1); (ES-): 395,4 (M-1)

Paso-4: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxílico (**5d**)

El compuesto **5d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxilato de etilo (**5c**) (1,6 g, 4,04 mmol) en MeOH/THF (20 mL, 1:1) usando hidróxido de sodio (258 mg, 6,46 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-10%] ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxílico (**5d**) (960 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,71 (s, 1H), 8,43 – 8,33 (m, 1H), 8,11 – 8,02 (m, 2H), 7,64 – 7,47 (m, 3H), 7,34 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 369,3 (M+1); (ES-): 367,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**5f**)

Se preparó el compuesto **5f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxílico (**5d**) (200 mg, 0,54 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (117 mg, 0,65 mmol), DIPEA (0,142 mL, 0,81 mmol) y HATU (248 mg, 0,65 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por columna reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**5f**) (212 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 2,7, 1,3 Hz, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 2H), 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 3H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 530,4 (M+1); (ES-): 528,5 (M-1).

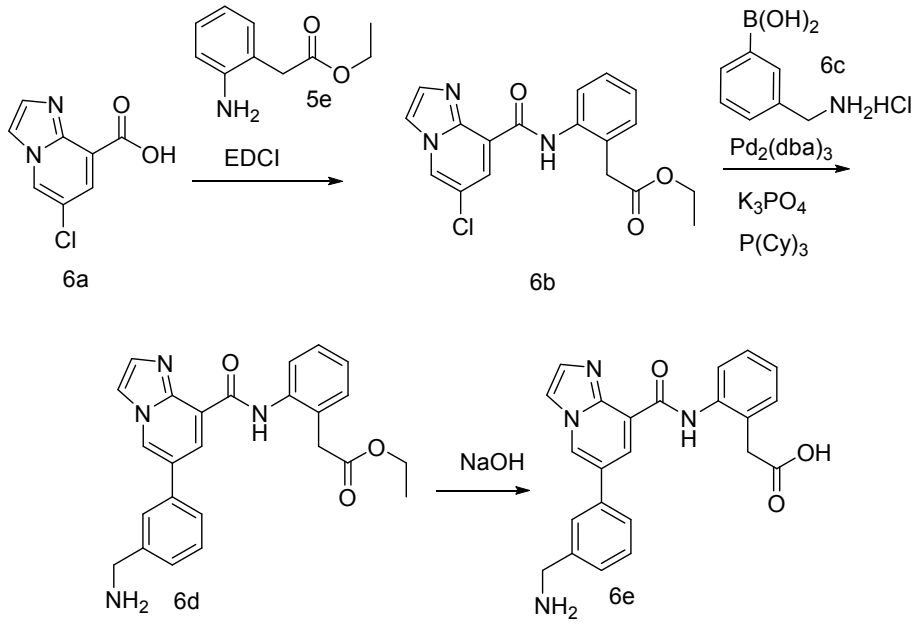
Paso-6: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**5g**)

Se preparó el compuesto **5g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**5f**) (210 mg, 0,4 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,31 mL, 3,97 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**5g**) (152 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,62 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,51 – 8,44 (m, 2H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 3H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1), 452,3 (M+Na); pureza HPLC, 99,46%.

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acético (**5h**)

Se preparó el compuesto **5h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**5g**) (70 mg, 0,16 mmol) en MeOH (10 mL) usando hidróxido de sodio (33 mg, 0,82 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxamido)fenil)acético (**5h**) (39 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,78 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,59 – 8,32 (m, 6H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,72 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl); pureza HPLC, 99,40%.

Esquema-6



Preparación de ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acético (**6e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**6b**)

A una solución de ácido 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (**6a**) (650 mg, 3,31 mmol; CAS# 155735-02-7) en MeOH (10 mL) se agregó 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (593 mg, 3,31 mmol; CAS # 87-25-2) y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (EDCI, 697 mg, 3,64 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc (60 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 xs), salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%], seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**6b**) (770 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,17 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 358,2 (M+1), 380,2 (M+Na).

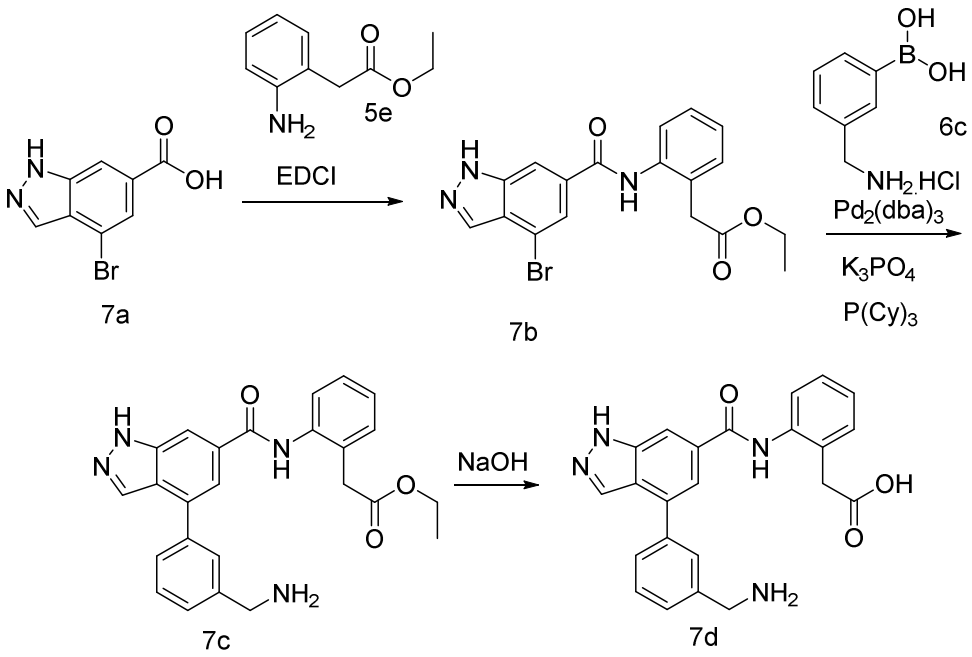
Paso-2: Preparación de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**6d**)

Se preparó el compuesto **6d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**6b**) (250 mg, 0,70 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (196 mg, 1,05 mmol; CAS # 146285-80-5), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (1,61 mL, 2,10 mmol), triciclohexilfosfina (58,8 mg, 0,210 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (64,0 mg, 0,07 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 30min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%], seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**6d**) (195 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 con D_2O) δ 9,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 7,99 – 7,89 (m, 2H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 3,93 – 3,92 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 0,99 – 0,89 (m, 3H); MS (ES+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ES-): 463,4 (M+Cl); pureza HPLC 99,56%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acético (**6e**)

Se preparó el compuesto **6e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**6d**) (108 mg, 0,25 mmol) en MeOH (10 mL) usando hidróxido de sodio (50,4 mg, 1,26 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acético (**6e**) (90 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 con D_2O) δ 9,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); (ES-): 399,4 (M-1), 435,4 (M+Cl); pureza HPLC, 100%.

Esquema-7



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**7d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7b**)

A una solución de ácido 4-bromo-1H-indazol-6-carboxílico (**7a**) (500 mg, 2,07 mmol; CAS# 885523-43-3) en MeOH (10 mL) se agregó 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (372 mg, 2,07 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (EDCI, 437 mg, 2,28 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío para eliminar el MeOH. El residuo obtenido se colocó en agua (5 mL) y TBME (3 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30min a temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración para dar 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7b**) (650 mg,78 % de rendimiento) como un sólido color tostado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,87 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,44 – 7,20 (m, 4H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7c**)

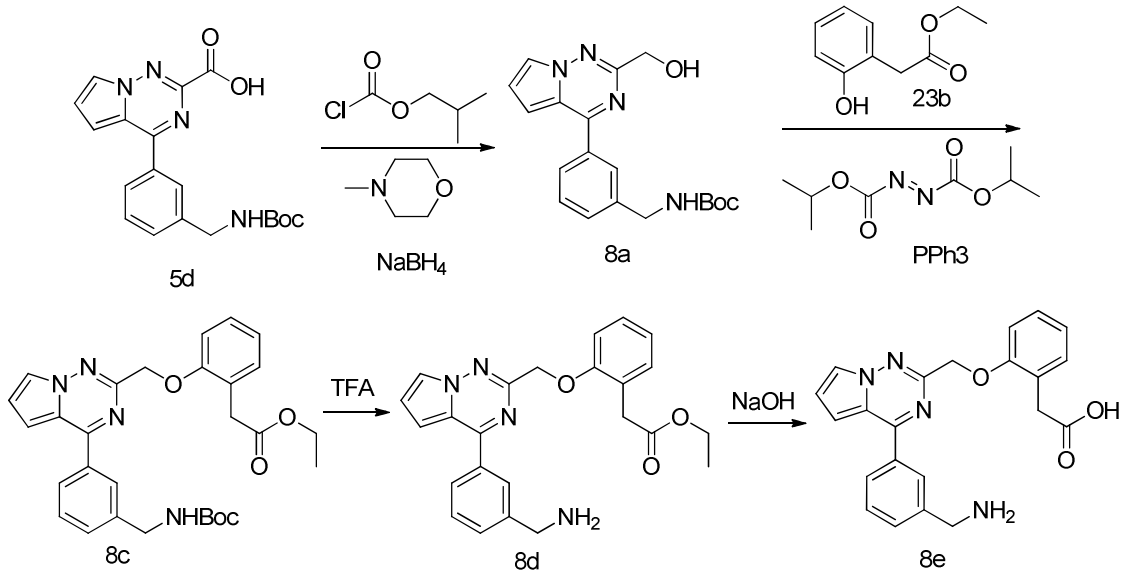
Se preparó el compuesto **7c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7b**) (300 mg, 0,75 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (210 mg, 1,12 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (1,72 mL, 2,24 mmol), triciclohexilfosfina (63 mg, 0,22 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,075 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 30 min en microondas. Esto

dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60 %], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7c**) (210 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; se recogieron 110mg producto y se purificó adicionalmente por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7c**) (57 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 con D_2O) δ 10,28 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,56 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 4,15 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ES-): 463,4 (M+Cl); HPLC, pureza 99,41%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**7d**)

Se preparó el compuesto **7d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7c**) (95 mg, 0,22 mmol) en MeOH (10 mL) usando hidróxido de sodio (44 mg, 1,11 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**7d**) (40 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,75 (brs, 1H, intercambiable por D_2O), 10,28 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,59 – 8,43 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ES-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl); HPLC, pureza, 100%.

Esquema-8



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acético (**8e**)

Paso-1: Preparación de 3-(2-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**8a**)

A la solución agitada de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-carboxílico (**5d**) (390 mg, 1,06 mmol) y N-metilmorfolina (0,13 mL, 1,17 mmol) en THF (5 mL) se agregó cloroformiato de isobutilo (0,15 mL, 1,17 mmol) a −5 °C. Luego de 10 min, la mezcla se filtró sobre Celite y el precipitado se lavó con THF (3 × 5 mL). El material filtrado se enfrió a 0 °C y se agregó cuidadosamente por goteo una solución de $NaBH_4$ (60 mg, 1,59 mmol) en agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3×). Las fases orgánicas se combinaron, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(2-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**8a**) (300 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 – 8,11 (m, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 2H), 7,63 – 7,45 (m, 3H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 5,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 355,3 (M+1); (ES-): 353,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8c**)

A una solución de 3-(2-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**8a**) (250 mg, 0,71 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se agregó DIAD (0,18 mL, 0,92 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (165 mg, 0,917 mmol; CAS# 41873-65-8) y

trifenilfosfina (241 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, agua, salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8c**) (300 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 – 8,17 (m, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 2H), 7,63 – 7,48 (m, 3H), 7,31 – 7,16 (m, 4H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 517,4 (M+1); (ES-): 515,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8d**)

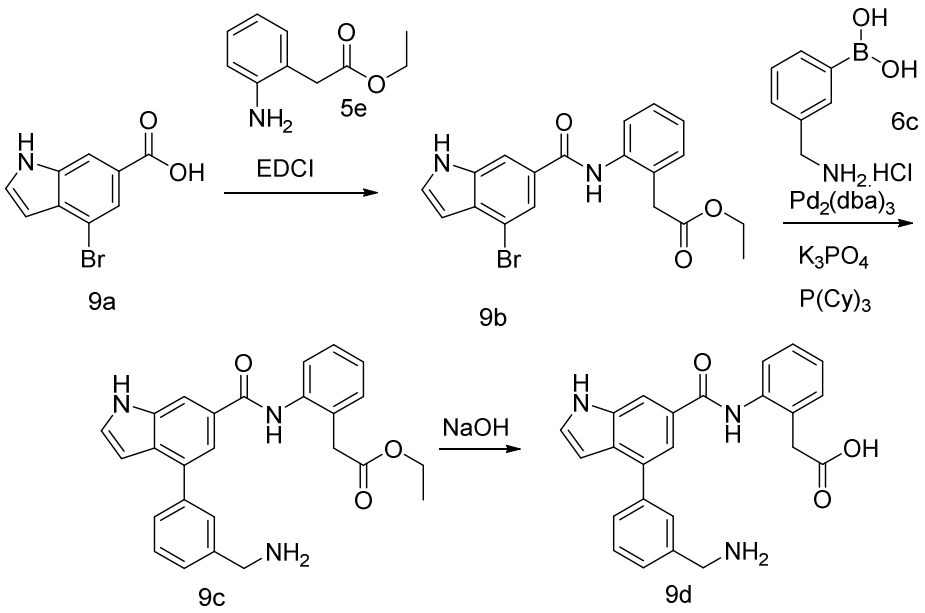
Se preparó el compuesto **8d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8c**) (300 mg, 0,58 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,45 mL, 5,81 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8d**) (200 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,75 (brs, 1H, intercambiable por D_2O), 10,28 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,59 – 8,43 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); pureza HPLC, 99,88%.

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acético (**8e**)

Se preparó el compuesto **8e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8d**) (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando hidróxido de sodio (48 mg, 1,2 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-

(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)metoxi)fenil)acético (**8e**) (71 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,30 – 8,20 (m, 2H), 8,19 – 8,11 (m, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,11 (m, 4H), 6,92 (t, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,22 – 4,14 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 389,4 (M+1); (ES-): 387,4 (M-1); 423,4 (M+Cl); pureza HPLC, 100%.

Esquema-9



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**9d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9b**)

Se preparó el compuesto **9b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-7 a partir de ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (**9a**) (500 mg, 2,08 mmol; CAS# 374633-27-9) en MeOH (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (411 mg, 2,29 mmol) y EDCI (479 mg, 2,5 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9b**) (320 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,10 – 8,02 (m, 1H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 6,54 – 6,44 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

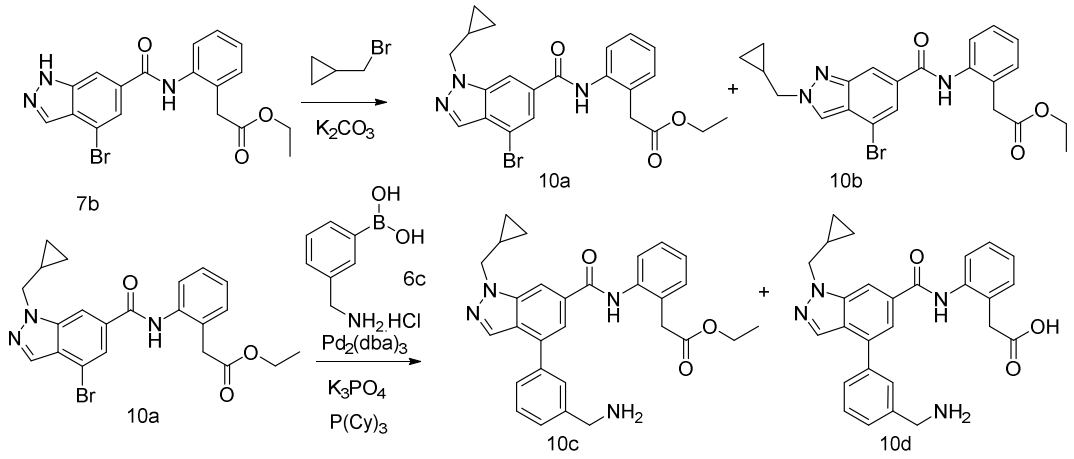
Paso-2: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9c**)

Se preparó el compuesto **9c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9b**) (300 mg, 0,75 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (210 mg, 1,12 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (1,72 mL, 2,24 mmol), triciclohexilfosfina (63 mg, 0,22 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (69 mg, 0,075 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 30 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9c**) (133 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,38 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,65 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 6,76 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 428,3 (M+1); 450,3 (M+Na); (ES-): 426,4 (M-1); pureza HPLC, 97,82%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**9d**)

Se preparó el compuesto **9d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9c**) (70 mg, 0,16 mmol) en MeOH (10 mL) usando hidróxido de sodio (66 mg, 1,61 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**9d**) (23 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 11,76 (t, 1H), 10,08 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,48 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,10 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,65 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 3H), 7,37 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 1H), 4,20 – 4,08 (m, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES^+) 400,3 (M+1); 422,3 (M+Na); (ES-) 398,4 (M-1); 434,4 (M+Cl); pureza HPLC, 99,02%.

Esquema-10



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**10d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**10a**) y 2-(2-(4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**10b**)

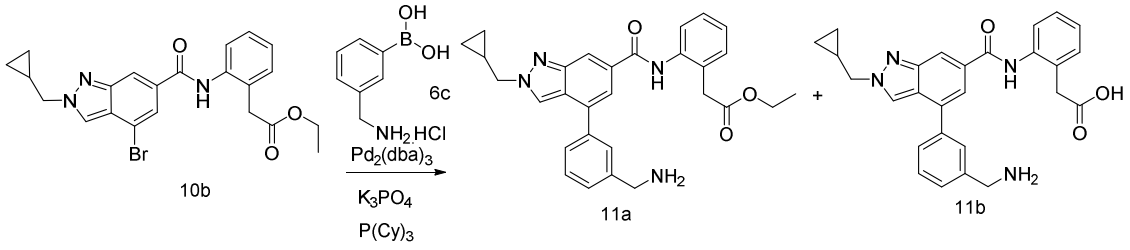
A una solución de 2-(2-(4-bromo-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**7b**) (300 mg, 0,75 mmol) en DMF se agregó (bromometil)ciclopropano (151 mg, 1,12 mmol) y carbonato de potasio (206 mg, 1,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (3x), salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**10a**) (106 mg, 31 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 – 7,15 (m, 4H), 4,34 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,37 – 1,23 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,53 – 0,32 (m, 4H); la elución adicional dio 2-(2-(4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**10b**) (86 mg, 25 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 4,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,53 – 1,31 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,1, 2,1 Hz, 3H), 0,68 – 0,41 (m, 4H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**10d**)

Se preparó el compuesto **10d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-

carboxamido)fenil)acetato de etilo (**10a**) (95 mg, 0,21 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (59 mg, 0,31 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (0,48 mL, 0,63 mmol), triciclohexilfosfina (18 mg, 0,06 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0,021 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 30 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60 %] seguida por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**10c**) (26 mg, 0,054 mmol, 25,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,52 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,46 – 8,36 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,93 – 7,78 (m, 2H), 7,67 – 7,53 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,59 – 0,38 (m, 4H); MS (ES+): 483,4 (M+1); (ES-): 517,5 (M+Cl); pureza HPLC, 97,36%, y ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**10d**) (7 mg, 0,015 mmol, 7,40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,55 – 8,33 (m, 5H), 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, parcialmente intercambiable por D_2O), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,50 – 1,33 (m, 1H), 0,64 – 0,38 (m, 4H); MS (ES+): 455,4 (M+1); (ES-): 453,4 (M-1), 489,4 (M+Cl); pureza HPLC, 99,31%.

Esquema-11

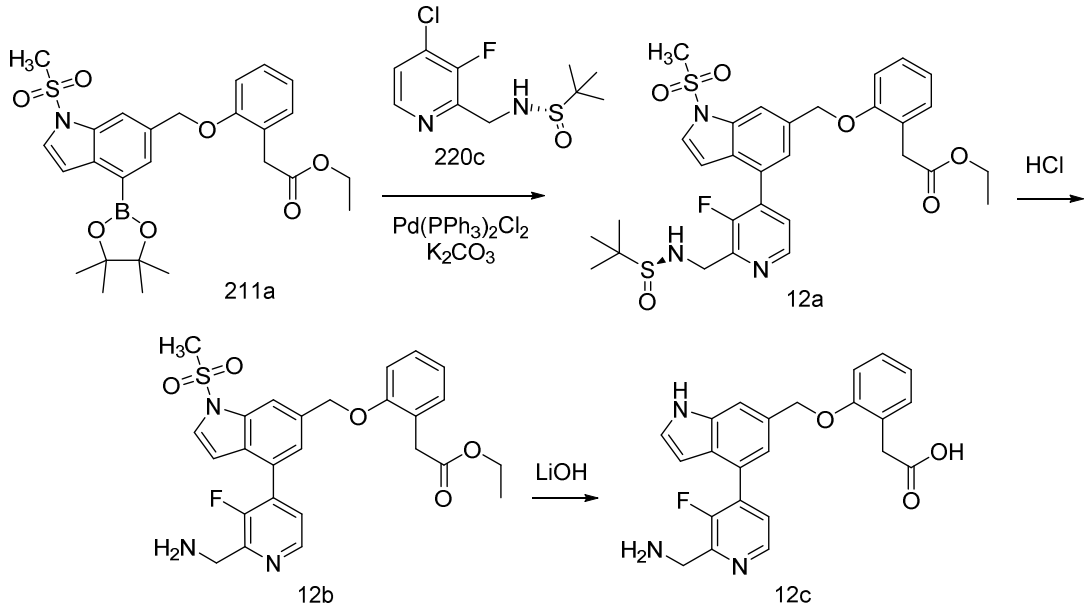


Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**11a**) y ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**11b**)

Se prepararon los compuestos **11a** y **11b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-

carboxamido)fenil)acetato de etilo (**10b**) (86 mg, 0,19 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (53 mg, 0,28 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (0,44 mL, 0,57 mmol), triciclohexilfosfina (16 mg, 0,06 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0,02 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 30 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60 %] seguida por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**11a**) (10 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 – 7,72 (m, 2H), 7,68 – 7,52 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,16 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,53 – 1,39 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,62 – 0,44 (m, 4H); MS (ES+): 483,4 (M+1); 505,4 (M+Na); (ES-): 481,4 (M-1); pureza HPLC, 95,20% y ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxamido)fenil)acético (**11b**) (13 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,33 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,66 – 7,48 (m, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,57 – 1,38 (m, 1H), 0,61 – 0,45 (m, 4H); MS (ES+): 455,4 (M+1); 477,4 (M+Na); (ES-): 453,4 (M-1); pureza HPLC, 98,50%.

Esquema-12



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**12c**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12a**)

Se preparó el compuesto **12a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211a**) (0,6 g, 1,17 mmol) en dioxano (5 mL) usando (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (0,46 g, 1,75 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,12 g, 0,18 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,40 g, 2,92 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en DCM entre 0-70%], (S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12a**) (0,33 g, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 616,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12b**)

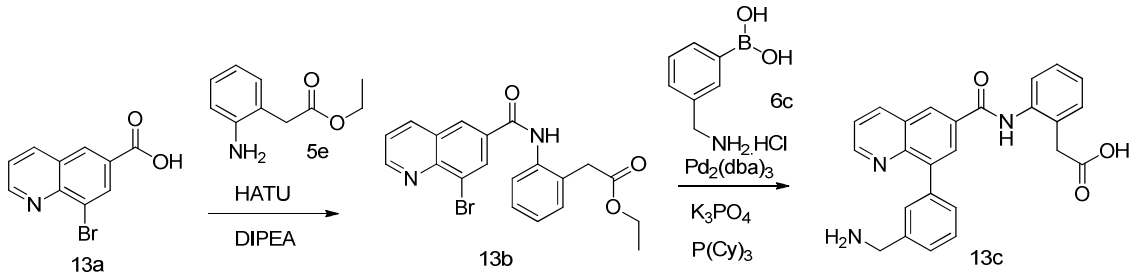
Se preparó el compuesto **12b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-220 a partir de (S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12a**) (0,33 g, 0,54 mmol) en metanol (10 mL) usando ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0,40 mL, 1,61 mmol).

Esto dio, después del tratamiento posterior, el compuesto **12b** (0,26 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se sometió a purificación usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12b**) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 3H), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,81 – 6,76 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,70; MS (ES+): 512,9 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**12c**)

Se preparó el compuesto **12c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12b**) (0,15 g, 0,29 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (123 mg, 2,93 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**12c**) (0,06 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,51 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,56 – 8,54 (m, 1H), 7,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,44 – 4,30 (m, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,77; MS (ES+): 406,0 (M+1). pureza HPLC: 98,02 %.

Esquema-13



Preparación de ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-carboxamido)fenil)acético (**13c**)

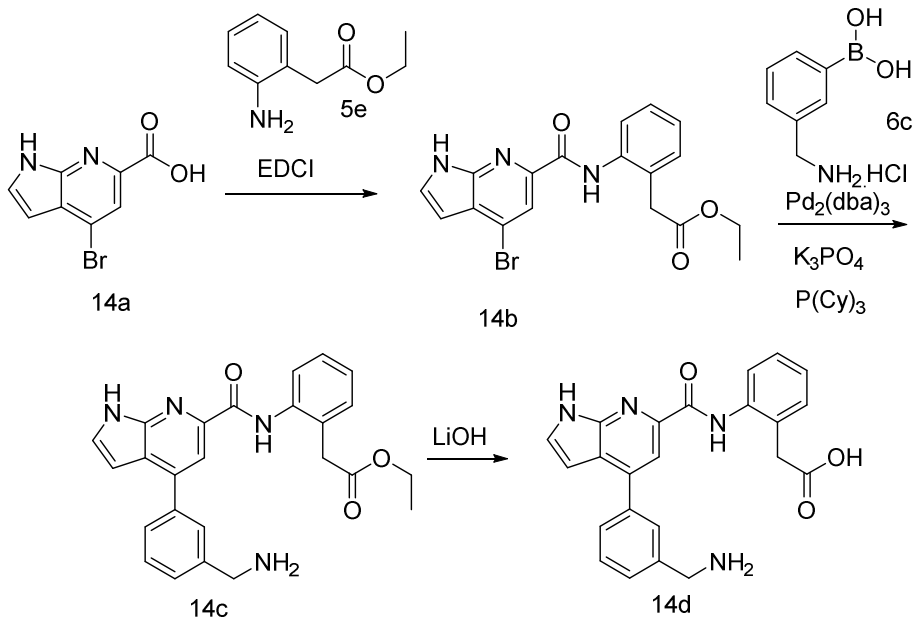
Paso-1: Preparación de 2-(2-(8-bromoquinolin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**13b**)

Se preparó el compuesto **13b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 8-bromoquinolin-6-carboxílico (**13a**) (250 mg, 0,992 mmol, CAS # 791632-21-8) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (213 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,52 mL, 2,98 mmol) y HATU (453 mg, 1,19 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH:EtOAc (9:1) en hexanos 0 hasta 60%], 2-(2-(8-bromoquinolin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**13b**) (315 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,13 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (td, J = 4,1, 1,7 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,23 (m, 4H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-carboxamido)fenil)acético (**13c**)

Se preparó el compuesto **13c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(8-bromoquinolin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**13b**) (150 mg, 0,36 mmol) en dioxano (2 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (68 mg, 0,363 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (0,84 mL, 1,09 mmol), triciclohexilfosfina (31 mg, 0,11 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (33 mg, 0,036 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 40%)] seguida por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-carboxamido)fenil)acético (**13c**) (18 mg, 12 % de rendimiento) como un polvo blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,04 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (dt, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,35 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 4,14 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H); MS (ES+): 412,3 (M+1); MS (ES-): 410,4 (M-1); pureza HPLC: 93,59 %.

Esquema-14



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**14d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**14b**)

Se preparó el compuesto **14b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-7 a partir de ácido 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (**14a**) (300 mg, 1,25 mmol; CAS # 1190321-81-3) en MeOH (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (268 mg, 1,49 mmol) y EDCI (286 mg, 1,49 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**14b**) (356 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; MS (ES+): 424,2, 426,2 (M+Na), (ES-): 400,2, 402,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**14c**)

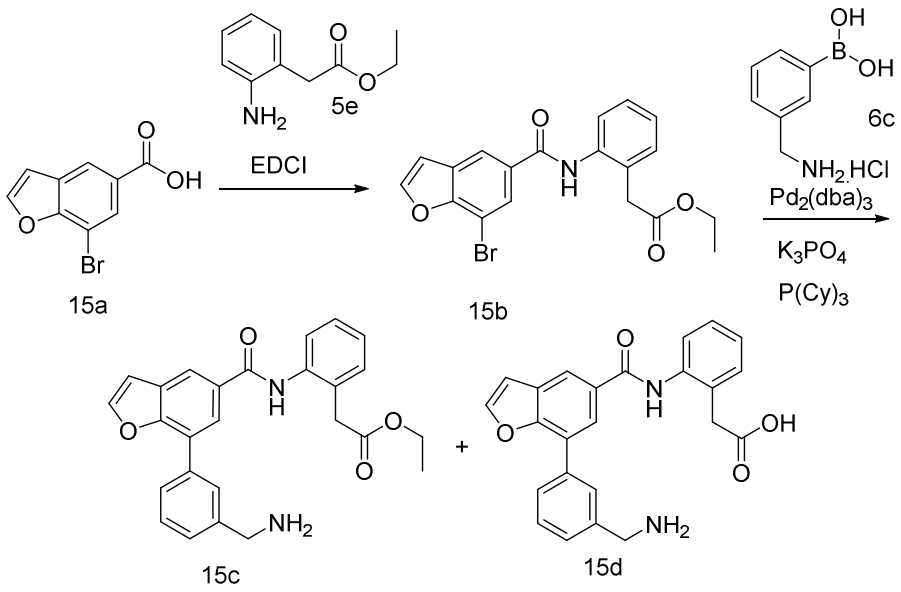
Se preparó el compuesto **14c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**14b**) (200 mg, 0,55 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (154 mg, 0,82 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (0,72 mL, 0,93 mmol), triciclohexilfosfina (46 mg, 0,16 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0,055 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna

[sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**14c**) (108 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,31 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,55 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,14 (m, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,4 (M+1); (ES-): 427,4 (M-1), 463,4 (M+Cl); pureza HPLC, 99,45%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**14d**)

Se preparó el compuesto **14d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**14c**) (16 mg, 0,038 mmol) en MeOH/THF (3 mL) usando hidróxido de litio hidratado (7,98 mg, 0,19 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**14d**) (12 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,35 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,39 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 – 7,78 (m, 3H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,26 – 7,13 (m, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 4,18 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); (ES-): 399,3 (M-1), 435,4 (M+Cl); pureza HPLC, 96,09%.

Esquema-15



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**15d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-bromobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**15b**)

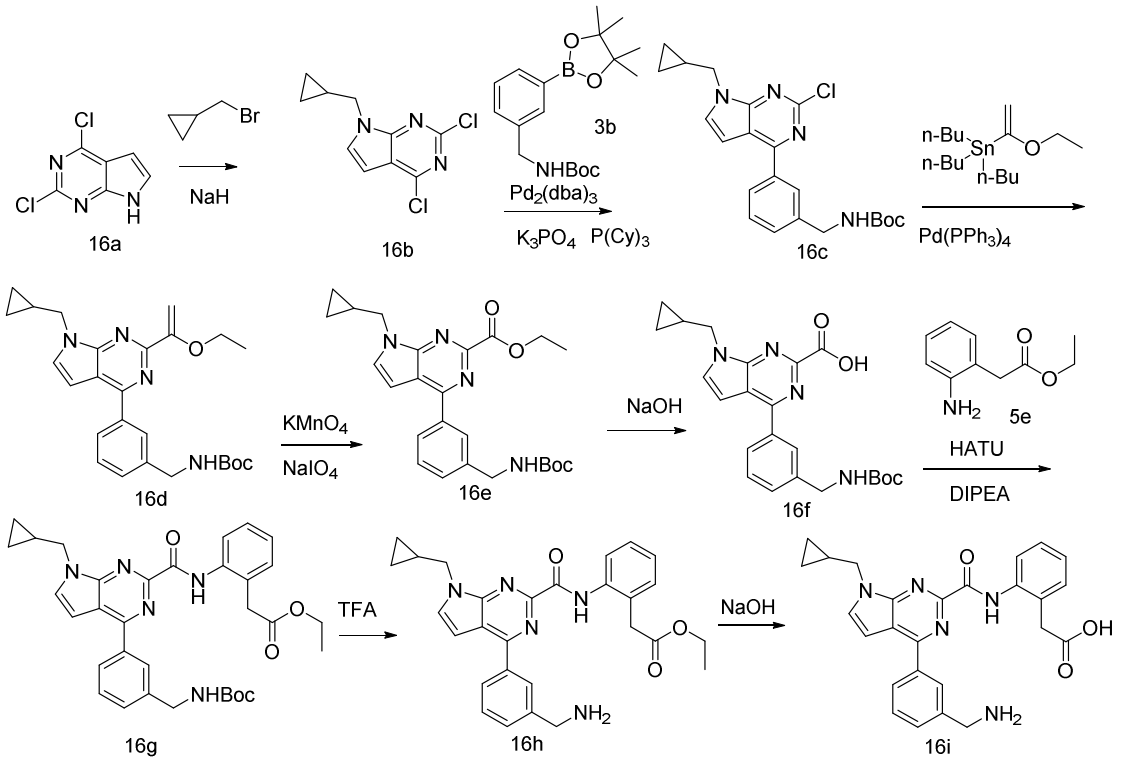
Se preparó el compuesto **15b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-7 a partir de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**15a**) (100 mg, 0,42 mmol; CAS# 286836-25-7) en MeOH (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (89 mg, 0,5 mmol) y EDCI (95 mg, 0,5 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(7-bromobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**15b**) (80 mg, 48 % de rendimiento) como un semisólido rosado; MS (ES+): 424,2, 426,2 (M+Na), (ES-): 400,2, 402,2 (M-1)

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**15d**)

Se preparó el compuesto **15d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**15b**) (80 mg, 0,2 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (56 mg, 0,3 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (0,26 mL, 0,34 mmol), triciclohexilfosfina (17 mg, 0,06 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,02 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl)

entre 0-100%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**15c**) (21 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,43 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,33 – 8,27 (m, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 – 8,18 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,3 (M+1); 451,3 (M+Na); (ES-): 463,3 (M+Cl); pureza HPLC, 99,50% y ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**15d**) (25 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,20 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,41 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,34 – 8,29 (m, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 3,71 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ES-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl); pureza HPLC, 92,60%.

Esquema-16



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**16i**)

Paso-1: Preparación de 2,4-dicloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**16b**)

A una solución de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**16a**) (1 g, 5,32 mmol; CAS # 90213-66-4) en acetonitrilo (35 mL) a 0 °C se agregó hidruro de sodio (319 mg, 7,98 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta haber cesado la evolución de gas. Luego se agregó (bromometil)ciclopropano (1,62 g, 11,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se volcó sobre agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 2,4-dicloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**16b**) (998 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,34 – 1,17 (m, 1H), 0,58 – 0,48 (m, 2H), 0,48 – 0,37 (m, 2H); MS (ES+): 265,3 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 3-(2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**16c**)

Se preparó el compuesto **16c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2,4-dicloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**16b**) (4,5 g, 18,59 mmol) en dioxano (100 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (4,42 g, 13,28 mmol), fosfato de tripotasio (22,47 mL, 29,2 mmol, solución 1,3 M en agua), triciclohexilfosfina (1,12 g, 3,98 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,22 g, 1,33 mmol) en atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 60 min en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**16c**) (3,2 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 – 7,97 (m, 2H), 7,87 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,35 – 1,31 (m, 1H), 0,58 – 0,49 (m, 2H), 0,49 – 0,40 (m, 2H); MS (ES+): 413,4 (M+1); 435,3 (M+Na); (ES-): 411,4 (M-1)

Paso-3: Preparación de 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(1-etoxivinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**16d**)

Se preparó el compuesto **16d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-1 a partir de 3-(2-cloro-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**16c**) (3,2 g, 7,75 mmol) en DMF (35 mL) usando 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (3,17 mL, 9,30 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,448 g, 0,39 mmol) en

atmósfera de argón y calentando a 110 °C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(1-etoxivinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**16d**) (2,5 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,14 - 8,02 (m, 2H), 7,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,55 (q, J = 7,8, 7,0 Hz, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 6,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,45 - 1,25 (m, 13H), 0,57 - 0,46 (m, 4H); MS (ES+) 449,4 (M+1); (ES-) 447,4 (M-1).

Paso-4: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**16e**)

Se preparó el compuesto **16e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-1 a partir de 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(1-etoxivinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**16d**) (2,5 g, 5,57 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) usando solución de periodato de sodio (2,384 g, 11,15 mmol) en agua (20 mL) y $KMnO_4$ (0,881 g, 5,57 mmol en 4 mL de agua como primer agregado y un segundo agregado de 528 mg, 3,34 mmol después de 12 h). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**16e**) (1,06 g, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 – 8,03 (m, 3H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 13H), 0,57 – 0,45 (m, 4H).

Paso-5: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**16f**)

Se preparó el compuesto **16f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**16e**) (1,06 g, 2,353 mmol) en MeOH/THF (15 mL, 1:1) usando hidróxido de sodio (235 mg, 5,88 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%], ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**16f**) (650 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 - 8,00 (m, 2H), 7,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 - 1,30 (m, 1H), 0,56 - 0,43 (m, 4H); MS (ES+) 423,3 (M+1); 445,3 (M+Na); (ES-), 421,4 (M-1), 457,4 (M+Cl).

Paso-6: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**16g**)

Se preparó el compuesto **16g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**16f**) (150 mg, 0,536 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (95 mg, 0,533 mmol), DIPEA (0,12 mL, 0,71 mmol) y HATU (203 mg, 0,533 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**16g**) (152 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 584,5 (M+1).

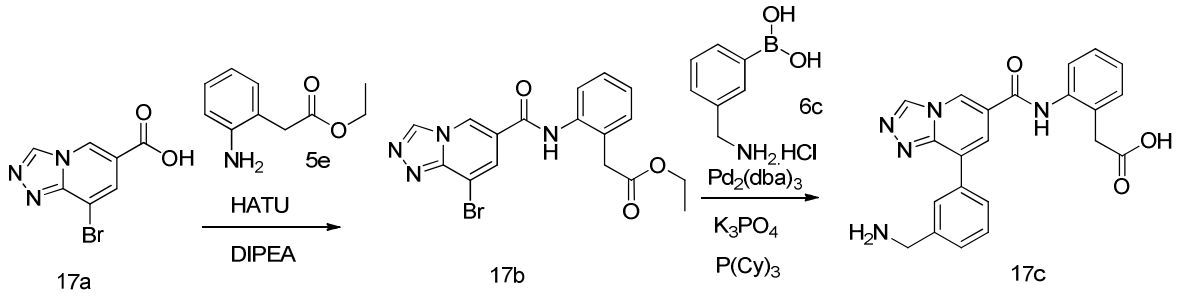
Paso-7: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**16h**)

Se preparó el compuesto **16h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**16g**) (150 mg, 0,26 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,4 mL, 5,14 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**16h**) (88 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,68 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,43 – 8,35 (m, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,60 – 0,45 (m, 4H); MS (ES+): 484,5 (M+1); (ES-): 482,5 (M-1); 518,5 (M+Cl); pureza HPLC, 99,46%.

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**16i**)

Se preparó el compuesto **16i** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**16h**) (50 mg, 0,10 mmol) en MeOH (10 mL) usando hidróxido de sodio (21 mg, 0,52 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**16i**) (24 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,56 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,46 – 8,40 (m, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,63 (m, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 1H), 4,29 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 – 4,18 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,44 – 1,31 (m, 1H), 0,59 – 0,47 (m, 4H); MS (ES+): 456,3 (M+1); 478,3 (M+Na); (ES-): 454,3 (M-1); 490,3 (M+Cl); HPLC, pureza, 99,60%.

Esquema-17



Preparación de ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**17c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**17b**)

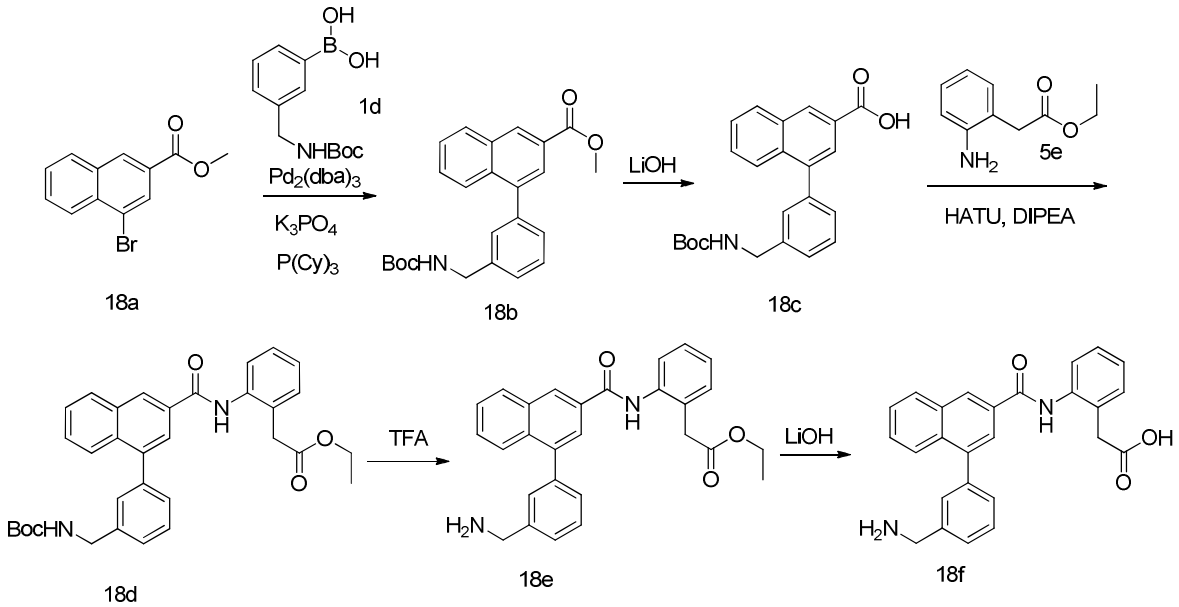
Se preparó el compuesto **17b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (**17a**) (500 mg, 2,07 mmol, CAS # 1216475-30-7) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (648 mg, 3,62 mmol), DIPEA (1,08 mL, 6,2 mmol) y HATU (1375 mg, 3,62 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH:EtOAc (9:1) en hexanos 0 hasta 100%], 2-(2-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**17b**) (200 mgs, 24% de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 4H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**17c**)

Se preparó el compuesto **17c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**17b**) (200 mg, 0,5 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (139 mg, 0,74 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (1,145 mL, 1,49 mmol), triciclohexilfosfina (42 mg, 0,15 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,05 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**17c**) (41 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,66 – 9,54 (m, 1H), 9,39 – 9,28 (m, 1H), 8,56 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,41 (s, 1H), 8,39 – 8,30 (m, 2H), 7,64 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 1H), 4,32 – 4,02 (m, 2H), 3,72 (d, J = 2,3 Hz, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); MS (ES-): 400,4 (M-1); pureza HPLC: 93,65 %.

Esquema-18



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acético (**18f**)

Paso-1: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoato de metilo (**18b**)

Se preparó el compuesto **18b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 4-bromo-2-naftoato de metilo (**18a**) (250 mg, 0,94 mmol; CAS # 1013-80-5) en DMF (3 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (355 mg, 1,42 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 1,45 mL, 1,89 mmol), tricilcohexilfosfina (79 mg, 0,28 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (86 mg, 0,09 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 120 °C durante 14 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo 0% hasta 100%] 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoato de metilo (**18b**) (257 mg, 70 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,32 – 8,19 (m, 1H), 7,95 – 7,81 (m, 2H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,27 (m, 3H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoico (**18c**)

Se preparó el compuesto **18c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoato de metilo (**18b**) (240 mg, 0,613 mmol) en THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (29 mg, 1,23 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoico (**18c**) (150 mgs, 65%), que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 – 8,11 (m, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 2H), 7,67 – 7,56 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetato de etilo (**18d**)

Se preparó el compuesto **18d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftoico (**18c**) (150 mg, 0,397 mmol) en DMF (8 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (125 mg, 0,695 mmol), DIPEA (0,21 mL, 1,2 mmol) y HATU (264 mg, 0,695 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetato de etilo (**18d**) (169 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 20,3, 7,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 2H), 7,64 (p, J = 7,0 Hz,

2H), 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 7H), 7,30 – 7,08 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

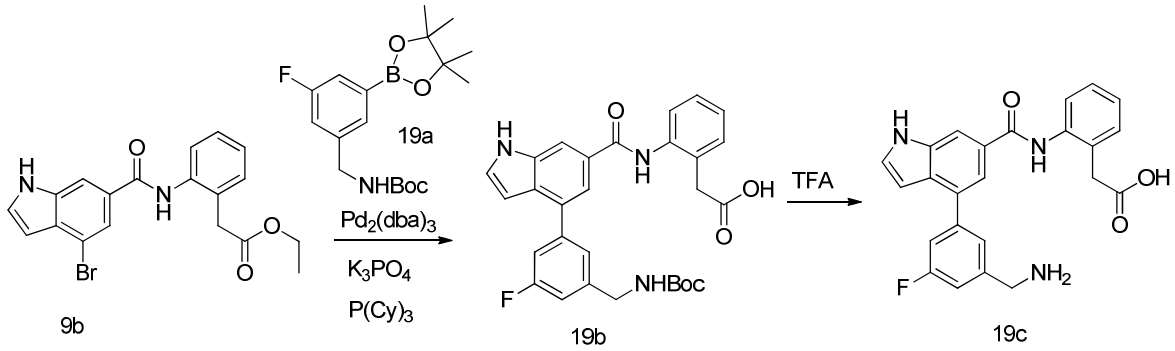
Paso-4: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetato de etilo (**18e**)

Se preparó el compuesto **18e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetato de etilo (**18d**) (150 mg, 0,28 mmol) usando TFA (0,22 mL, 2,78 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetato de etilo (**18e**) (84 mg, 69%) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 439,4 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acético (**18f**)

Se preparó el compuesto **18f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acetato de etilo (**18e**) (70 mg, 0,16 mmol) en THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (19 mg, 0,8 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-2-naftamido)fenil)acético (**18f**) (43 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,41 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 6H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 411,3 (M+1), 433,3 (M+Na), (ES-): 409,4 (M-1, 445,4 (M+Cl); pureza HPLC: 93,35 %.

Esquema-19



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**19c**)

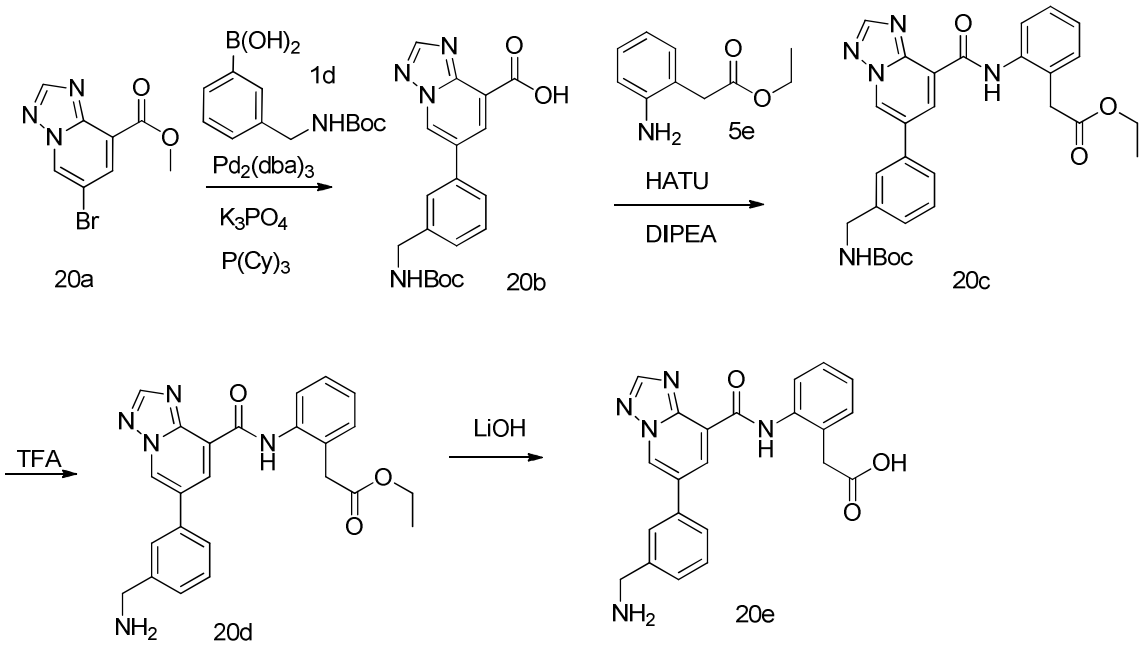
Paso-1: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**19b**)

Se preparó el compuesto **19b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9b**) (320 mg, 0,80 mmol) en dioxano (3 mL) usando 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**19a**) (420 mg, 1,2 mmol; CAS# 1421773-36-5), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (1,23 mL, 1,60 mmol), triciclohexilfosfina (67 mg, 0,24 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (73 mg, 0,08 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%], ácido 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**19b**) (175 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 518,4 (M+1); (ES-): 516,4 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**19c**)

Se preparó el compuesto **19c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**19b**) (170 mg, 0,33 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,25 mL, 3,28 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**19c**) (69 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 11,80 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,52 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (s, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,68 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,22; MS (ES+): 418,4 (M+1); (ES-): 416,4 (M-1); 452,4 (M+Cl); pureza HPLC; 98,96%.

Esquema-20



Preparación de ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acético (**20e**)

Paso-1: Preparación de ácido 6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxílico (**20b**)

Se preparó el compuesto **20b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxilato de metilo (**20a**) (500 mg, 1,953 mmol; CAS # 1801262-20-3) en dioxano (3 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (735 mg, 2,93 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 3,0 mL, 3,91 mmol), tricilcohexilfosfina (164 mg, 0,59 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (179 mg, 0,2 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 120 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0% hasta 100%], ácido 6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxílico (**20b**) (200 mg, 28%) como un aceite; MS (ES-) 367,3 (M-1)

Paso-2: Preparación de 2-(2-(6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**20c**)

Se preparó el compuesto **20c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxílico (**20b**) (200 mg, 0,54 mmol) en DMF (8 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (170 mg, 0,95 mmol), DIPEA (0,28 mL, 1,63 mmol) y HATU (361 mg, 0,95 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la

purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**20c**) (153 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,19 – 8,09 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

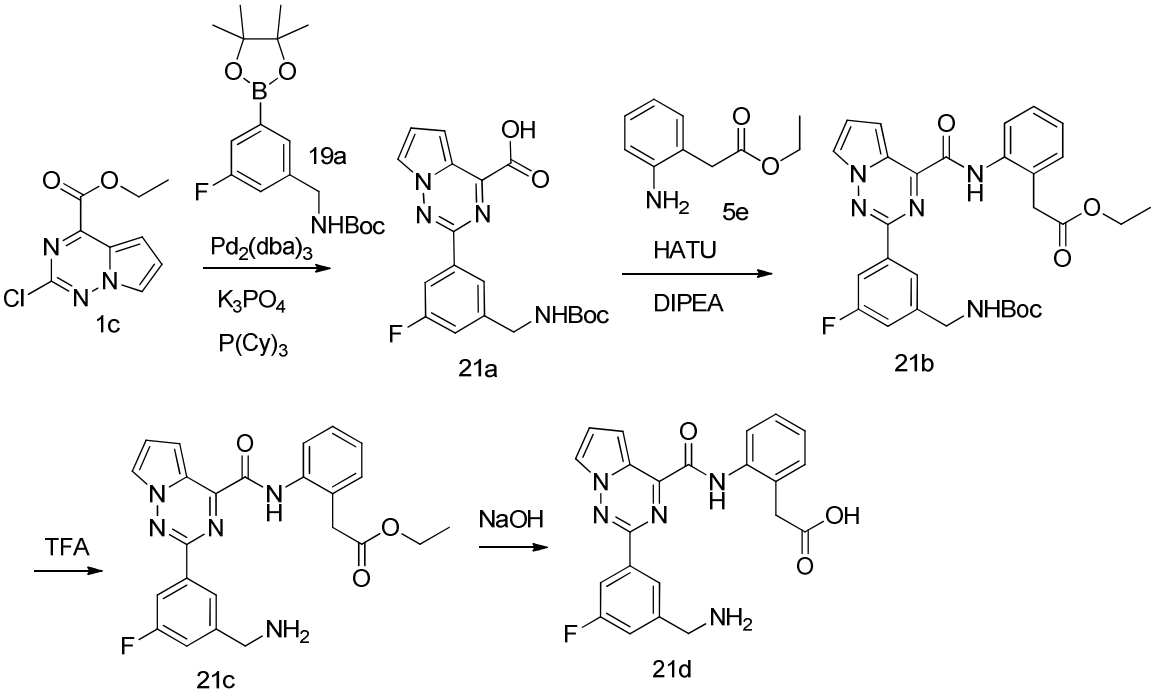
Paso-3: Preparación de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**20d**)

Se preparó el compuesto **20d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**20c**) (140 mg, 0,264 mmol) usando TFA (0,41 mL, 5,29 mmol) en DCM (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**20d**) (65 mg, 57%) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,27 (s, 1H), 9,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,4 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acético (**20e**)

Se preparó el compuesto **20e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**20d**) (60 mg, 0,14 mmol) en THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (17 mg, 0,7 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-carboxamido)fenil)acético (**20e**) (53 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 9,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,21 – 8,13 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (dt, J = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 4,16 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H); MS (ES+) 402,3 (M+1), (ES-) 400,4 (M-1), 436,4 (M+Cl); pureza HPLC: 98,75 %.

Esquema-21



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**21d**)

Paso-1: Preparación de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**21a**)

Se preparó el compuesto **21a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (200 mg, 0,89 mmol;) en dioxano (3 mL) usando 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**19a**) (467 mg, 1,33 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 1,36 mL, 0,089 mmol), tricilcohexilfosfina (75 mg, 0,27 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (81 mg, 0,089 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 120 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%], ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**21a**) (118 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 8,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,58 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**21b**)

Se preparó el compuesto **21b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**21a**) (110 mg, 0,29 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (77 mg, 0,43 mmol), DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol) y HATU (162 mg, 0,43 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**21b**) (125 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES-): 546,5 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**21c**)

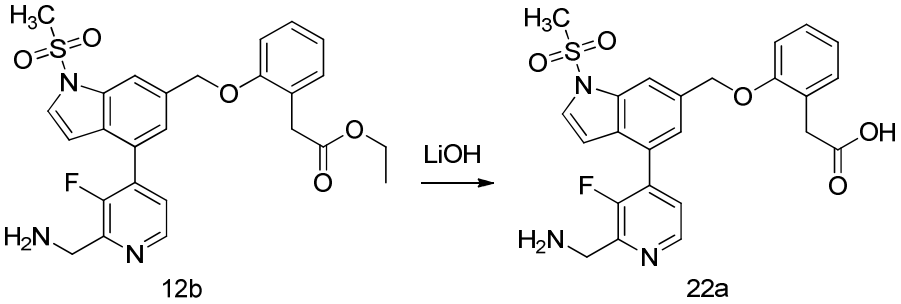
Se preparó el compuesto **21c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**21b**) (42 mg, 0,08 mmol) usando TFA (0,06 mL, 0,77 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior seguida por purificación mediante cromatografía flash [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] luego cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**21c**) (33 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,58 – 8,49 (m, 1H), 8,45 – 8,36 (m, 2H), 8,26 (s, 3H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**21d**)

Se preparó el compuesto **21d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**21c**) (19 mg, 0,042 mmol) en MeOH (10 mL) usando hidróxido de sodio (17 mg, 0,43 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(2-(3-

(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**21d**) (15 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,94 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,52 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,48 – 8,45 (m, 1H), 8,45 – 8,35 (m, 2H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,09; MS (ES^+) 420,3 (M+1); (ES-) 418,4 (M-1); pureza HPLC, 98,34%.

Esquema-22

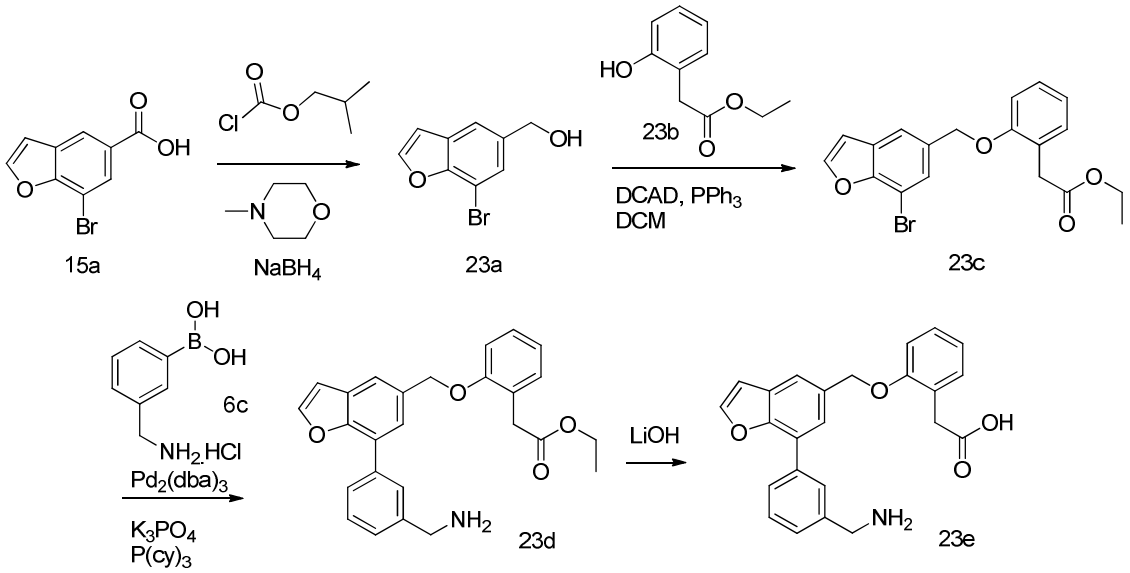


12b 22a

Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**22a**)

Se preparó el compuesto **22a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12b**) (0,1 g, 0,20 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (8 mg, 0,2 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**22a**) (0,03 g, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,55 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,61; MS (ES+): 484,9 (M+1); MS (ES-): 482,9 (M-1). pureza HPLC: 93,84 %.

Esquema-23



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**23e**)

Paso-1: Preparación de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**)

A una solución agitada de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**15a**) (10 g, 41,5 mmol) y N-metilmorfolina (5,47 mL, 49,8 mmol) en THF (200 mL) a −5 °C se agregó cloroformiato de isobutilo (6,54 mL, 49,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se filtró sobre una almohadilla de Celite y el precipitado se lavó con THF (3 × 20 mL). El material filtrado se enfrió a 0 °C y se agregó cuidadosamente (liberación rápida de gas) una solución de $NaBH_4$ (4,71 g, 124 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con agua (20mL), se lavó con acetato de etilo (3×). Las fases orgánicas se combinaron, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (9 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**)

A una solución de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (9 g, 39,6 mmol), trifenilfosfina (11,44 g, 43,6 mmol) y 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (7,86 g, 43,6 mmol; CAS # 41873-65-8) en DCM (180 mL) a 0 °C se agregó por goteo una solución de azodicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 16,01 g, 43,6 mmol; CAS#: 916320-82-6) en DCM (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró para eliminar el sólido. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%]

para dar 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (11,5 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23d**)

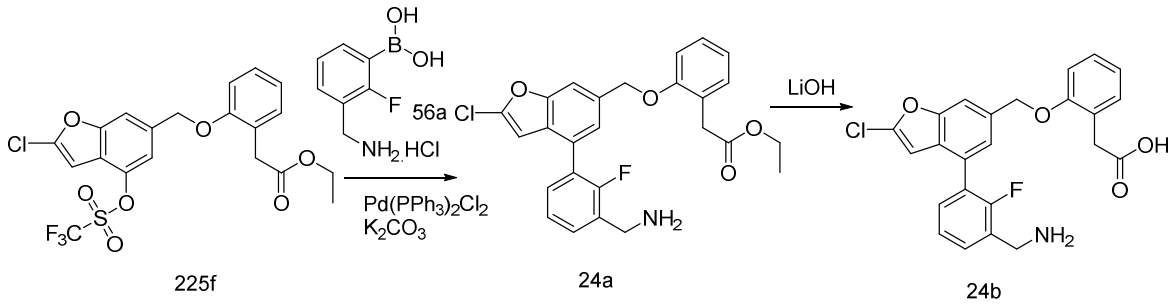
Se preparó el compuesto **23d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (300 mg, 0,77 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (217 mg, 1,16 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (0,77 mL, 2,31 mmol), triciclohexilfosfina (65 mg, 0,23 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (71 mg, 0,077 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23d**) (107 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 1H), 7,67 – 7,47 (m, 3H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,01 – 3,86 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,04 – 0,93 (m, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); 831,5 (2M+1); MS (ES-): 450,4 (M+Cl); pureza HPLC: 96,49%

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**23e**)

Se preparó el compuesto **23e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23d**) (2,25 g, 5,42 mmol) en MeOH/THF (30 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (682 mg, 16,25 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**23e**) (1,5 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,53 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 2H),

7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); (ES-): 386,3 (M-1); 422,3 (M+Cl); pureza HPLC: 99,44%.

Esquema-24



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**24b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**24a**)

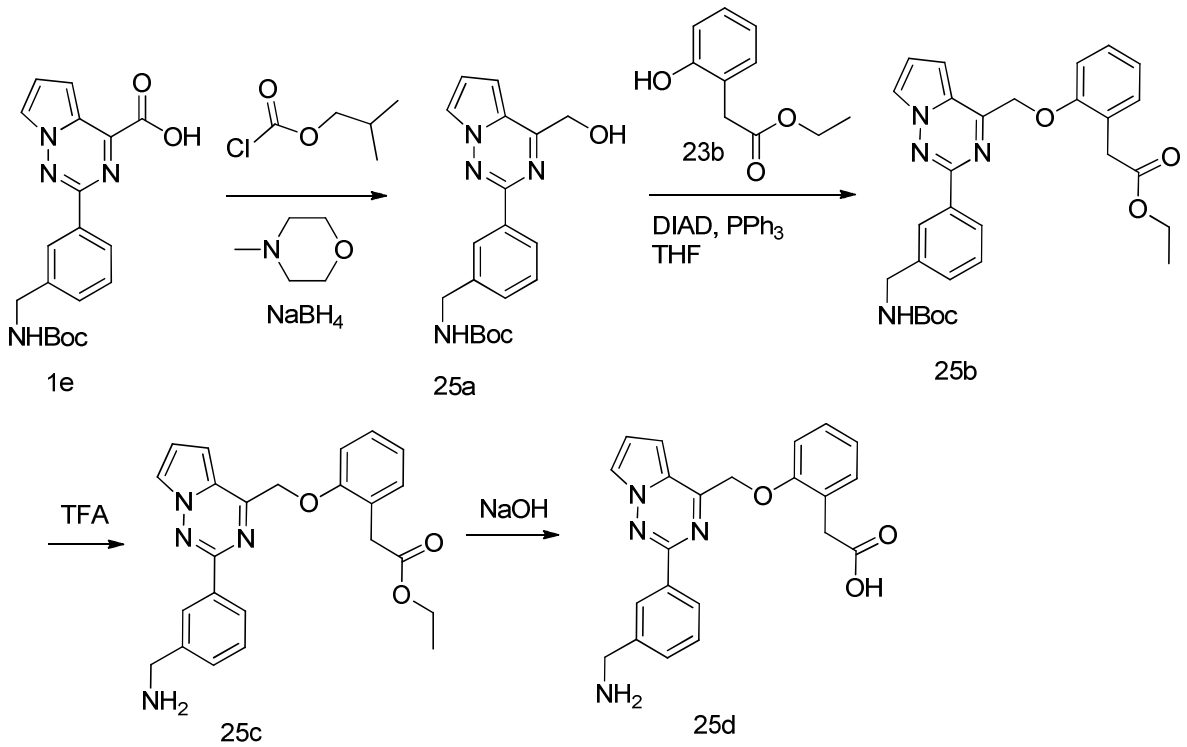
Se preparó el compuesto **24a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225f**) (191 mg, 0,388 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (117 mg, 0,692 mmol), una solución de K_2CO_3 (186 mg, 1,346 mmol) en agua (0,5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (55 mg, 0,078 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%) 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**24a**) (181 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 467,9 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**24b**)

Se preparó el compuesto **24b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**24a**) (205 mg, 0,438 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (132 mg, 3,15 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-

fluorofenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**24b**) (60 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 13,9, 5,9 Hz, 2H), 6,84 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (s, 2H). MS (ES+): 439,9 (M+1); MS(ES-): 437,9 (M-1).

Esquema-25



Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acético (**25d**)

Paso-1: Preparación de 3-(4-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**25a**)

Se preparó el compuesto **25a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23, a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**) (570 mg, 1,55 mmol) en THF (30 mL), usando N-metilmorfolina (0,2 mL, 1,86 mmol), cloroformiato de isobutilo (0,24 mL, 1,86 mmol) y $NaBH_4$ (176 mg, 4,64 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, 3-(4-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**25a**) (100 mg, 18% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 – 8,17 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,5 Hz,

1H), 7,02 (dd, *J* = 4,5, 2,5 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 355,3 (M+1), 377,3 (M+Na), (ES-): 353,4 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25b**)

Se preparó el compuesto **25b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23, a partir de 3-(4-(hidroximetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**25a**) (95 mg, 0,27 mmol) en THF (5 mL) usando trifenilfosfina (91 mg, 0,35 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (63 mg, 0,35 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 71 mg, 0,35 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25b**) (42 mg, 30% de rendimiento) como un sólido; MS (ES+): 539,4, 540,5 (M+Na), (ES-): 515,4, 516,5 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25c**)

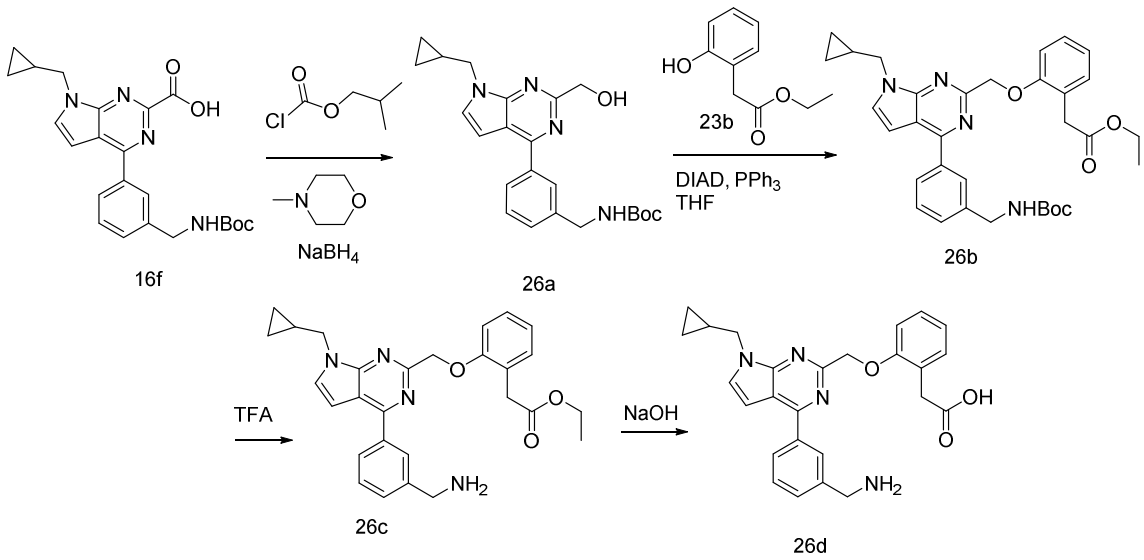
Se preparó el compuesto **25c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25b**) (140 mg, 0,27 mmol) usando TFA (0,21 mL, 2,71 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25c**) (26 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 – 8,40 (m, 1H), 8,40 – 8,27 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); pureza HPLC: 97,50%.

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acético (**25d**)

Se preparó el compuesto **25d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25c**) (38 mg, 0,09 mmol) en MeOH (5 mL) usando hidróxido de sodio (15,49 mg, 0,39mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con

ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)metoxi)fenil)acético (**25d**) (3,6 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 8,44 – 8,36 (m, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 7,01 – 6,92 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,75 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); 411,3 (M+Na); (ES-): 387,2 (M-1); 423,4 (M+Cl); HPLC, pureza, 87,71%.

Esquema-26



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acético (**26d**)

Paso-1: Preparación de 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**26a**)

Se preparó el compuesto **26a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23, a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**16f**) (500 mg, 1,18 mmol) en THF (30 mL), usando N-metilmorfolina (0,14 mL, 1,3 mmol), cloroformiato de isobutilo (0,17 mL, 1,3 mmol) y $NaBH_4$ (90 mg, 2,37 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**26a**) (330 mg, 68% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 – 8,03 (m, 2H), 7,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 0,58 – 0,40 (m, 4H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8,05 – 7,96

(m, 2H), 7,70 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 – 1,17 (m, 1H), 0,54 – 0,36 (m, 4H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26b**)

Se preparó el compuesto **26b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23, a partir de 3-(7-(ciclopropilmetil)-2-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**26a**) (327 mg, 0,8 mmol) en THF (8 mL) usando trifenilfosfina (273 mg, 1,04 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (188 mg, 1,04 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-diisopropilo (DIAD, 210 mg, 1,04 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26b**) (352 mg, 77% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 2H), 8,08 – 7,98 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 3H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,34 – 1,19 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,51 – 0,34 (m, 4H).

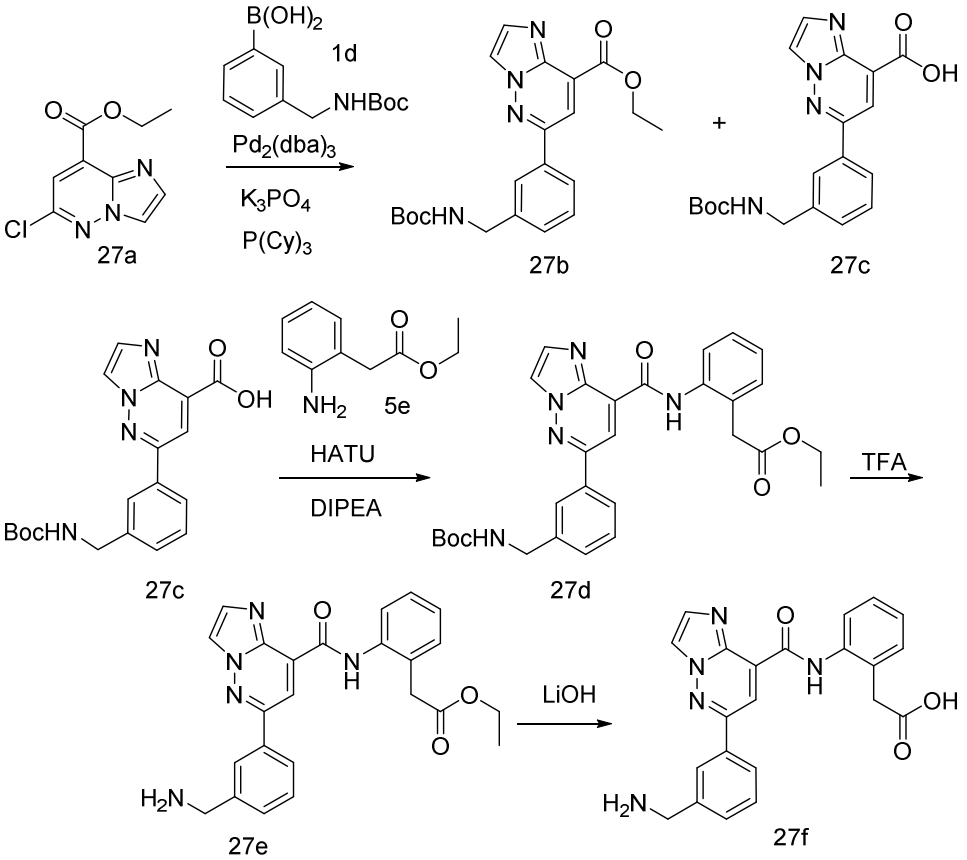
Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**)

Se preparó el compuesto **26c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26b**) (350 mg, 0,61 mmol) usando TFA (0,47 mL, 6,13 mmol) en DCM (25 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior seguida por purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (256 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,27 (s, 1H), 8,18 (dt, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,27 – 7,10 (m, 4H), 6,90 (td, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,36 – 1,19 (m, 1H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,55 – 0,34 (m, 4H); MS (ES+): 471,4 (M+1); 493,4 (M+Na); (ES-): 505,4 (M+Cl); pureza HPLC: 99,60%.

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acético (**26d**)

Se preparó el compuesto **26d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (105 mg, 0,22 mmol) en MeOH (10 mL) usando hidróxido de sodio (44,6 mg, 1,12 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metoxi)fenil)acético (**26d**) (23 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,58 (m, 2H), 7,25 – 7,09 (m, 4H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 0,52 – 0,31 (m, 4H); MS (ES+): 443,4 (M+1); 465,4 (M+Na); (ES-): 441,5 (M-1); 477,4 (M+Cl); pureza HPLC: 99,44%

Esquema-27



Preparación de ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acético (**27f**)

Paso-1: Preparación de ácido 6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxílico (**27c**)

Se preparó el compuesto **27c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de etilo (**27a**) (500 mg, 2,22 mmol; CAS # 1161847-33-1) en dioxano (6 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (835 mg, 3,32 mmol), fosfato de tripotasio (1,5 mL, 4,43 mmol, solución acuosa 1,3 M), triciclohexilfosfina (186 mg, 0,67 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (203 mg, 0,22 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 120 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con hexanos en acetato de etilo 0-100%], 6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de etilo (**27b**) (123 mg, 14% de rendimiento) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,39 (m, 3H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,43 – 1,30 (m, 12H); MS (ES+): 397,3 (M+1); la elución adicional dio ácido 6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxílico (**27c**) (60 mg, 7 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 – 7,94 (m, 2H), 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,38 (m, 3H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**27d**)

Se preparó el compuesto **27d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxílico (**27c**) (180 mg, 0,489 mmol) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (153 mg, 0,86 mmol), DIPEA (0,26 mL, 1,47 mmol) y HATU (325 mg, 0,87 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**27d**) (140 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,76 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

7,41 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 530,4 (M+1).

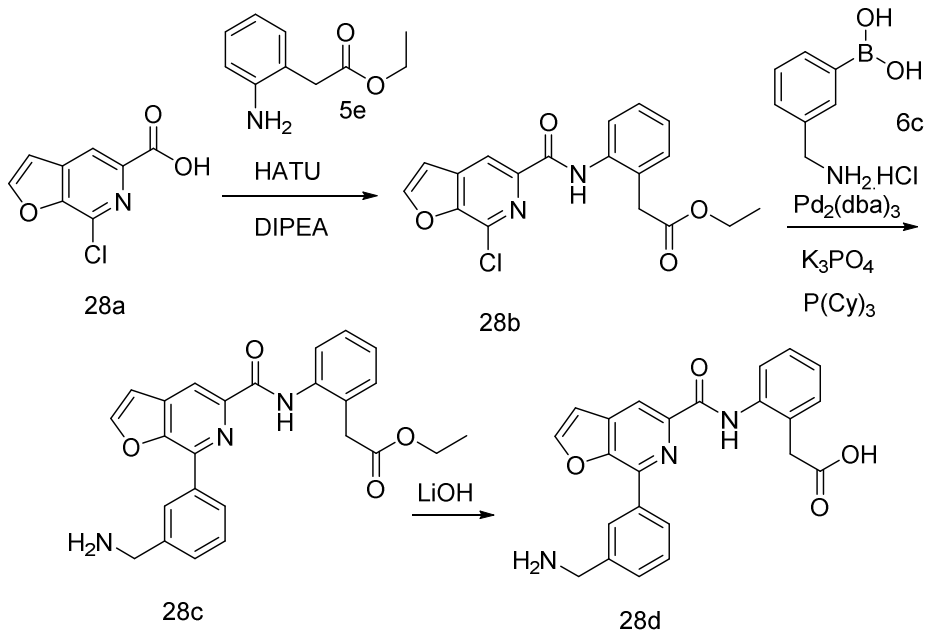
Paso-3: Preparación de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**27e**)

Se preparó el compuesto **27e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(6-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**27d**) (125 mg, 0,24 mmol) usando TFA (0,18 mL, 2,36 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**27e**) (100 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,51 – 8,35 (m, 4H, 3H intercambiable por D_2O), 8,31 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,9, 4,2 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+:) 430,5 (M+1), 452,4 (M+Na), (ES-): 464,5 (M+Cl); pureza HPLC: 97,66 %.

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acético (**27f**)

Se preparó el compuesto **27f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**27e**) (61 mg, 0,142 mmol) en THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (10 mg, 0,43 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamido)fenil)acético (**27f**) (65 mg,100 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,58 – 8,43 (m, 4H, 3H intercambiable por D_2O), 8,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,22 – 8,10 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,18 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H); MS (ES+): 402,4 (M+1), 424,4 (M+Na); (ES-): 400,5 (M-1); pureza HPLC: 97,80 %.

Esquema-28



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acético (**28d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**28b**)

Se preparó el compuesto **28b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (**28a**) (500 mg, 2,53 mmol; CAS# 478148-53-7) en DMF (4 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (794 mg, 4,43 mmol), DIPEA (1,33 mL, 7,59 mmol) y HATU (1684 mg, 4,43 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-60%], 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**28b**) (500 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 3H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 359,2 (M+1); (ES-) 357,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**28c**)

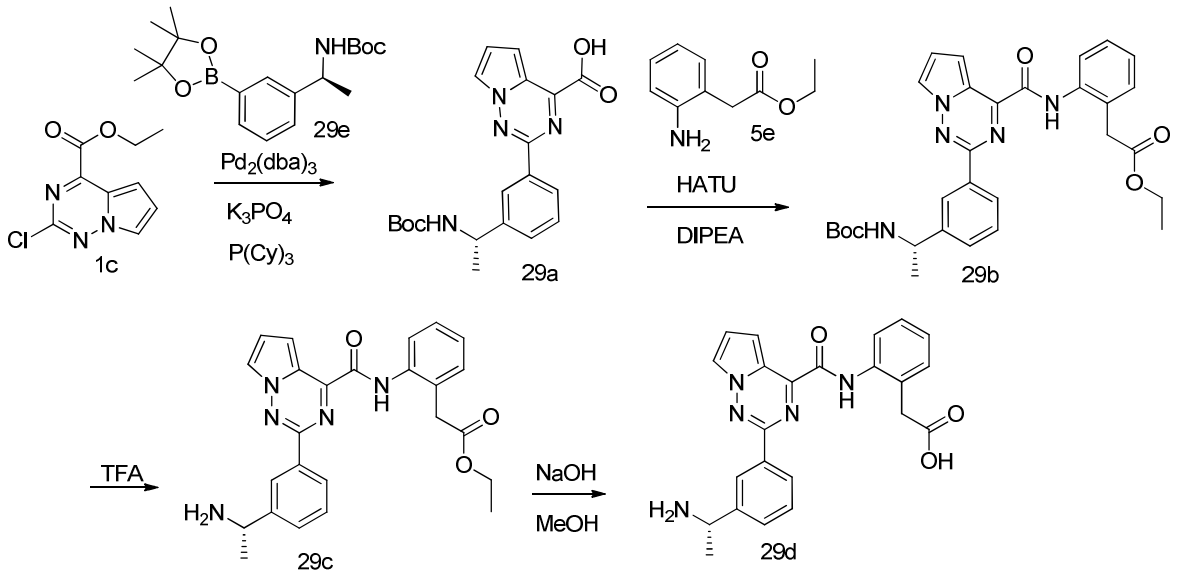
Se preparó el compuesto **28c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**28b**) (500 mg, 1,394 mmol) en dioxano (11 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (261 mg, 1,394 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M)

(1,394 mL, 4,18 mmol), triciclohexilfosfina (117 mg, 0,418 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (128 mg, 0,139 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**28c**) (0,304 g, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 – 8,56 (m, 1H), 8,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 3H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); MS (ES-): 428,3 (M-1), 474,4 (M+Cl); pureza HPLC: 96,63 %.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acético (**28d**)

Se preparó el compuesto **28d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**28c**) (61 mg, 0,142 mmol) en THF (8 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (41 mg, 1,71 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)fenil)acético (**28d**) (140 mgs, 61% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 – 8,56 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na), (ES-): 400,3 (M-1); pureza HPLC 98,75.

Esquema-29



Preparación de ácido (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**29d**)

Paso-1: Preparación de ácido (S)-2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**29a**)

Se preparó el compuesto **29a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (300 mg, 1,33 mmol) en dioxano (6 mL) usando (S)- 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (**29e**) (693 mg, 1,99 mmol; CAS# 887254-65-1, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud PCT Internacional 2015009977, 22 de enero de 2015), fosfato de tripotasio (0,753 mL, 2,26 mmol, solución acuosa 3 M) triciclohexilfosfina (112 mg, 0,4 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (122 mg, 0,13 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 125 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-30%], ácido (S)-2-(3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**29a**) (110 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido; MS (ES-): 381,4, 382,4 (M-1).

Paso-2: Preparación de (S)- 2-(2-(2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**29b**)

Se preparó el compuesto **29b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido (S)-2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**29a**) (110 mg, 0,29 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (77 mg, 0,43 mmol), DIPEA (0,1 mL, 0,575 mmol) y HATU

(164 mg, 0,431 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], (S)- 2-(2-(2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**29b**) (103 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 566,4 (M+Na); (ES-) 542,5, 543,5 (M-1).

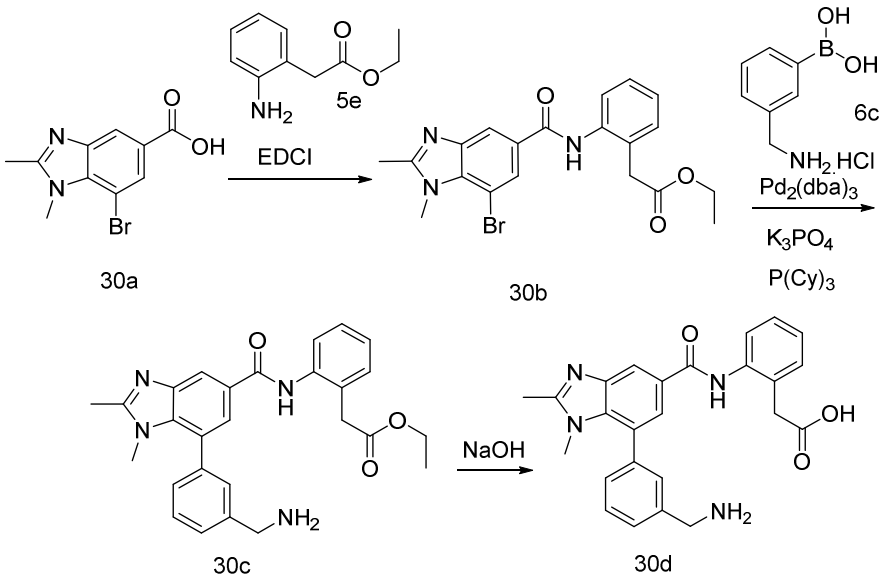
Paso-3: Preparación de (S)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**29c**)

Se preparó el compuesto **29c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de (S)- 2-(2-(2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**29b**) (103 mg, 0,19 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,15 mL, 1,90 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (S)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**29c**) (29 mg, 35% de rendimiento) como un sólido amarillo, MS (ES+): 444,4 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**29d**)

Se preparó el compuesto **29d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de (S)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**29c**) (29 mg, 0,065 mmol) en MeOH (5 mL) usando una solución de NaOH (38 mg, 0,95 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**29d**) (28 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,91 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,55 – 8,50 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,90 – 7,80 (m, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,48 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 2H), 4,67 – 4,45 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); (ES-): 414,4 (M-1); 450,4 (M+Cl); pureza HPLC; 99,56%.

Esquema-30



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acético (**30d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**30b**)

Se preparó el compuesto **30b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-7 a partir de ácido 7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (**30a**) (500 mg, 2,53 mmol; CAS# 1420800-25-4) en MeOH (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (549 mg, 3,07 mmol) y EDCI (641 mg, 3,34 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**30b**) (300 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. MS (ES+): 432,3 (M+1); (ES-) 464,3, 466,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**30c**)

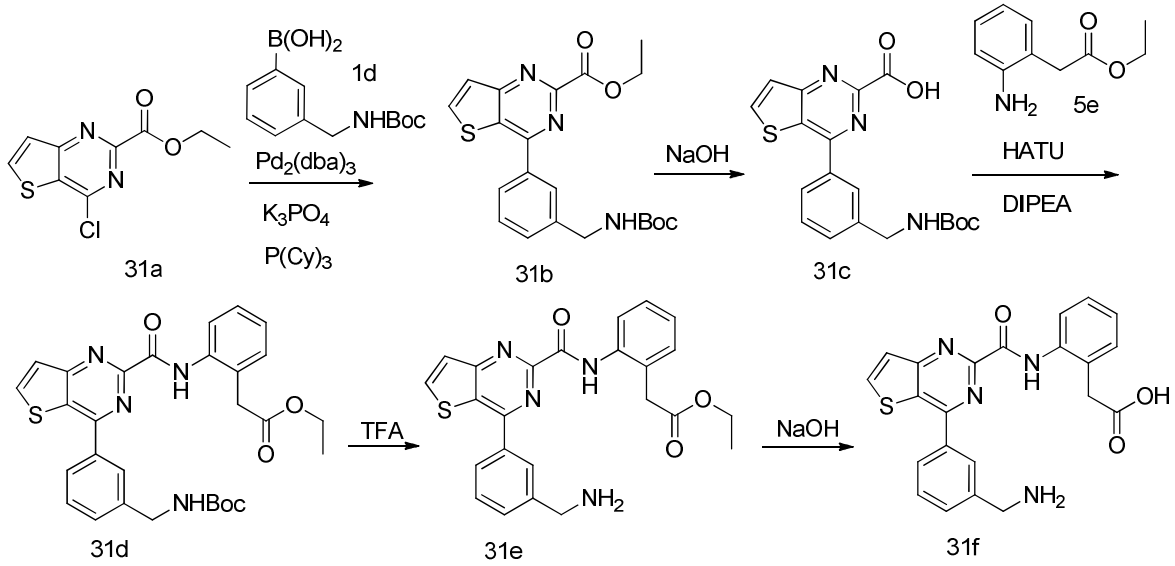
Se preparó el compuesto **30c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**30b**) (300 mg, 0,697 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (196 mg, 1,046 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M) (0,697 mL, 2,092 mmol), triciclohexilfosfina (59 mg, 0,209 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (64 mg, 0,07 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre

0-60%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**30c**) (220 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,70 (s, 3H), 8,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 – 7,51 (m, 3H), 7,41 – 7,21 (m, 4H), 4,13 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acético (**30d**)

Se preparó el compuesto **30d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**30c**) (125 mg, 0,27 mmol) en MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (110 mg, 2,74 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamido)fenil)acético (**30d**) (81 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,71 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,43 – 7,20 (m, 4H), 4,13 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); MS (ES+): 429,4 (M+1); (ES-): 427,4 (M-1); 463,4 (M+Cl); pureza HPLC: 100%.

Esquema-31



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**31f**)

Paso-1: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**31b**)

Se preparó el compuesto **31b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**31a**) (350 mg, 1,44 mmol; CAS# 319442-18-7) en dioxano (3 mL) usando ácido (3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (**1d**) (543 mg, 2,16 mmol), fosfato de tripotasio (0,82 mL, 2,452 mmol, solución acuosa 3 M), triciclohexilfosfina (81 mg, 0,288 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (73 mg, 0,079 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 125 °C durante 30 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**31b**) (400 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso-2: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxílico (**31c**)

Se preparó el compuesto **31c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**31b**) (400 mg, 0,97 mmol) en MeOH (10 mL) usando una solución de NaOH (193 mg, 4,84 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxílico (**31c**) (365 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 – 7,99 (m, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,47 (m, 3H), 4,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**31d**)

Se preparó el compuesto **31d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxílico (**31c**) (365 mg, 0,95 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (204 mg, 1,14 mmol), DIPEA (0,331 mL, 1,894 mmol) y HATU (432 mg, 1,14 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de

EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**31d**) (425 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 – 8,19 (m, 2H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 4,30 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**31e**)

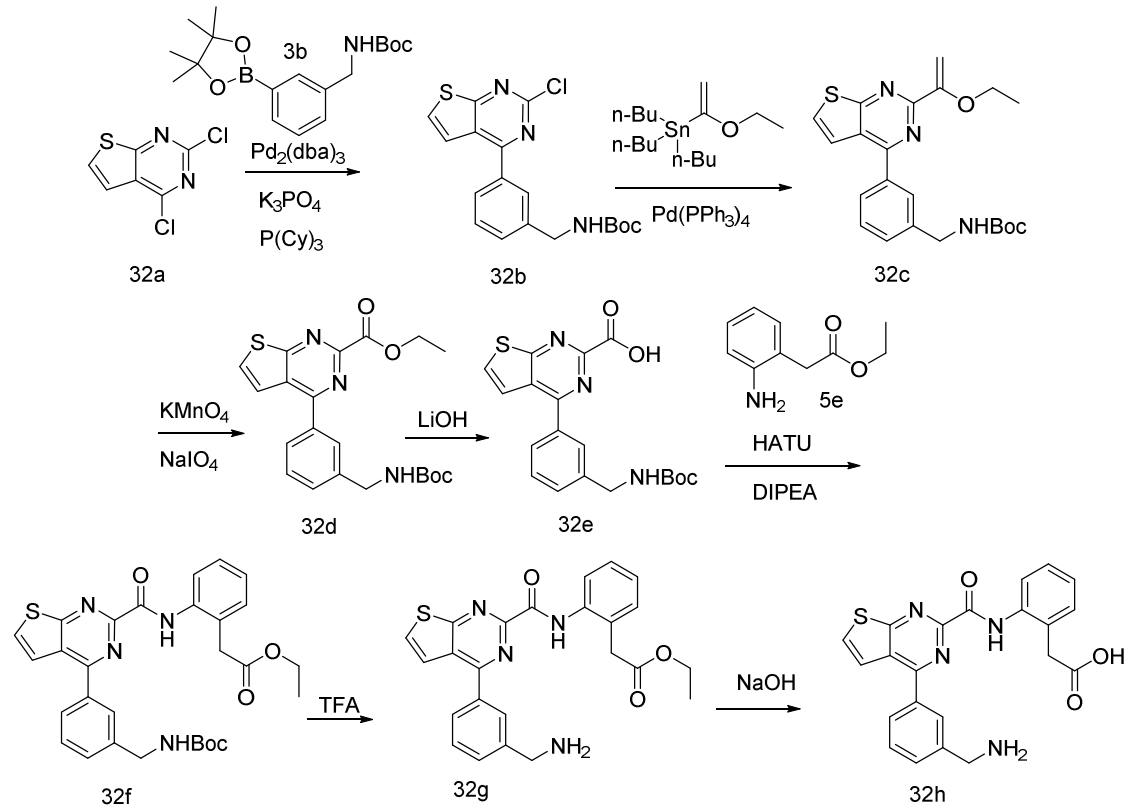
Se preparó el compuesto **31e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**31d**) (400 mg, 0,73 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,56 mL, 7,32 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**31e**) (308 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,51 (s, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,89 – 7,72 (m, 3H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,3 (M+1); (ES-): 481,3 (M+Cl); pureza HPLC, 99,72%.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**31f**)

Se preparó el compuesto **31f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**31e**) (256 mg, 0,57 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de NaOH (92 mg, 2,29 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**31f**) (112 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 – 8,42 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,39 – 8,30 (m, 1H), 7,95 – 7,70 (m, 4H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,23

(t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES^+) 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ES-) 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl); HPLC, 0,395 min, 98,46%.

Esquema-32



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**32h**)

Paso-1: Preparación de 3-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**32b**)

Se preparó el compuesto **32b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (**32a**) (4,5 g, 21,94 mmol; CAS# 18740-39-1) en dioxano (100 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (5,63 g, 16,88 mmol), fosfato de tripotasio (22,07 mL, 28,7 mmol) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (0,95 g, 3,38 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,85 g, 0,93 mmol) en atmósfera de argón y calentando en un baño de aceite a 120 °C durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**32b**)

(4,5 g, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 3H), 4,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 3-(2-(1-etoxivinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**32c**)

Se preparó el compuesto **32c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-1 a partir de 3-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**32b**) (4,5 g, 11,97 mmol) en DMF (60 mL) usando 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (4,89 mL, 14,37 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,692 g, 0,599 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 110 °C durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-(1-etoxivinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**32c**) (4,4 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 412,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**32d**)

Se preparó el compuesto **32d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-1 a partir de 3-(2-(1-etoxivinil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**32c**) (4,4 g, 10,69 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) usando solución de periodato de sodio (4,57 g, 21,38 mmol) en agua (20 mL) y $KMnO_4$ (0,676 g, 4,28 mmol, y un segundo agregado de 0,338 g, 2,138 mmol después de 12 h). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**32d**) (1,6 g, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 414,2 (M+1), 436,1 (M+Na).

Paso-4: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**32e**)

Se preparó el compuesto **32e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**32d**) (1,6 g, 3,87 mmol) en THF/MeOH (30 mL, 1:1) usando hidróxido de litio hidratado (0,812 g, 19,35 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**32e**) (0,55 g, 37 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,44 (m, 3H), 4,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**32f**)

Se preparó el compuesto **32f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (**32e**) (547 mg, 1,42 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (305 mg, 1,703 mmol), DIPEA (0,5 mL, 2,84 mmol) y HATU (648 mg, 1,703 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**32f**) (620 mg, 1,134 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 1H), 7,65 – 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 569,4 (M+Na); (ES-): 545,5 (M-1).

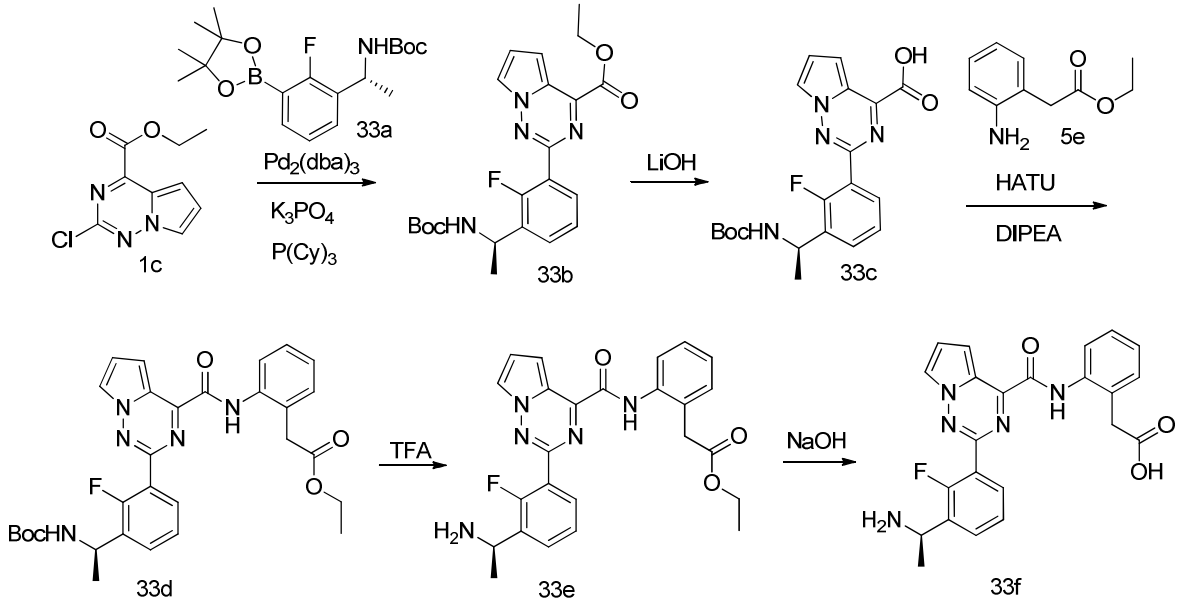
Paso-6: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**32g**)

Se preparó el compuesto **32g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**32f**) (600 mg, 1,10 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,85 mL, 10,98 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**32g**) (385 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,58 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,35 – 8,27 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 1H), 4,30 – 4,14 (m, 2H), 3,98 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,3 (M+1); (ES-): 481,3 (M+Cl); pureza HPLC, 99,41%.

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**32h**)

Se preparó el compuesto **32h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**32g**) (200 mg, 0,448 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de NaOH (72 mg, 1,79 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**32h**) (150 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,81 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,60 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,35 – 8,27 (m, 2H), 8,27 – 8,20 (m, 1H), 8,17 – 8,07 (m, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 2H), 3,78 (s, 2H); MS (ES+): 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ES-): 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl); HPLC, 0,406 min, 100%.

Esquema-33



Preparación de ácido (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**33f**)

Paso-1: Preparación de (R)- 2-(3-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**33b**)

Se preparó el compuesto **33b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (450 mg,

1,99 mmol) en dioxano (15 mL) usando (R)- (1-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (**33a**) (1,093 g, 2,99 mmol; CAS# 1645556-74-2, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud PCT Internacional 2015009977, 22 de enero de 2015), solución acuosa 3 M de fosfato de tripotasio (1,33 mL, 3,99 mmol), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,4 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (183 mg, 0,2 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en DCM entre 0-50%], (R)- 2-(3-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**33b**) (0,73 g, 85 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 – 8,37 (m, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 5,07 – 4,91 (m, 1H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45 – 1,27 (m, 15H); MS (ES+): 429,3 (M+1); (ES-): 427,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido (R)-2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**33c**)

Se preparó el compuesto **33c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de (R)- 2-(3-(1-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**33b**) (0,73 g, 1,704 mmol) en THF (15 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,107 g, 2,56 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior ácido (R)-2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**33c**) (0,67 g, 98 % de rendimiento) como una espuma color anaranjado claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,39 – 8,34 (m, 1H), 7,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,46 – 1,24 (m, 12H); MS (ES+): 423,3 (M+Na); (ES-): 399,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**33d**)

Se preparó el compuesto **33d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido (R)-2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**33c**) (200 mg, 0,499 mmol) en DMF (3 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (134 mg, 0,75 mmol), DIPEA (0,174 mL, 1,00 mmol) y HATU (228 mg, 0,6 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], (R)- 2-(2-(2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-

fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**33d**) (0,22 g, 78 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 7,32 – 7,20 (m, 2H), 5,09 – 4,93 (m, 1H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,43 – 1,19 (m, 12H), 1,02 – 0,90 (m, 3H); MS (ES+): 584,4 (M+Na); (ES-): 560,5 (M-1).

Paso-4: Preparación de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**33e**)

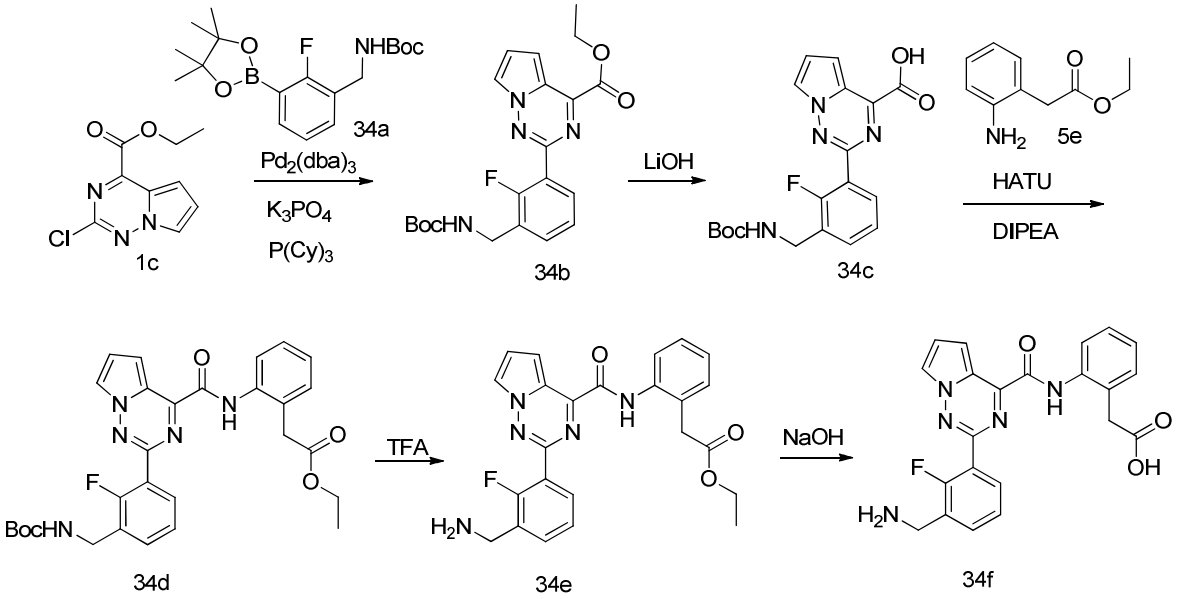
Se preparó el compuesto **33e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**33d**) (200 mg, 0,356 mmol) en DCM (2 mL) usando TFA (0,274 mL, 3,56 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**33e**) (0,164 g, 100 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,48 – 8,35 (m, 5H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 2H), 4,85 – 4,69 (m, 1H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,34; MS (ES+): 462,3 (M+1), 484,3 (M+Na); pureza HPLC 99,38 %

Paso-5: Preparación de ácido (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**33f**)

Se preparó el compuesto **33f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de (R)- 2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**33e**) (120 mg, 0,26 mmol) en THF (4 mL) usando una solución acuosa 2 M de NaOH (0,52 mL, 1,04 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido (R)-2-(2-(2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**33f**) (0,06 g, 53 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,62 (s, 3H), 8,46 – 8,32 (m, 2H), 7,92 – 7,78 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,60

(d, *J* = 6,7 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,36; MS (ES+): 434,3 (M+1), MS (ES-): 432,4 (M-1); pureza HPLC 99,62 %.

Esquema-34



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**34f**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**34b**)

Se preparó el compuesto **34b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (400 mg, 1,77 mmol) en dioxano (15 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (1,093 g, 2,99 mmol; CAS# 1360819-53-9), solución acuosa 3 M de fosfato de tripotasio (1,18 mL, 3,55 mmol), triciclohexilfosfina (99 mg, 0,36 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0,18 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**34b**) (0,61 g, 83 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 12H); MS (ES+): 415,3 (M+1); (ES-): 413,4 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**)

Se preparó el compuesto **34c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**34b**) (0,6 g, 1,448 mmol) en THF (15 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,122 g, 2,90 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**) (0,54 g, 97 % de rendimiento) como una espuma color anaranjado claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES-): 385,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**34d**)

Se preparó el compuesto **34d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**) (250 mg, 0,647 mmol) en DMF (4 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (125 mg, 0,7 mmol), DIPEA (0,23 mL, 1,29 mmol) y HATU (295 mg, 0,776 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**34d**) (0,31 g, 87 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (dt, J = 13,5, 6,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 570,4 (M+Na); (ES-): 546,5 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**34e**)

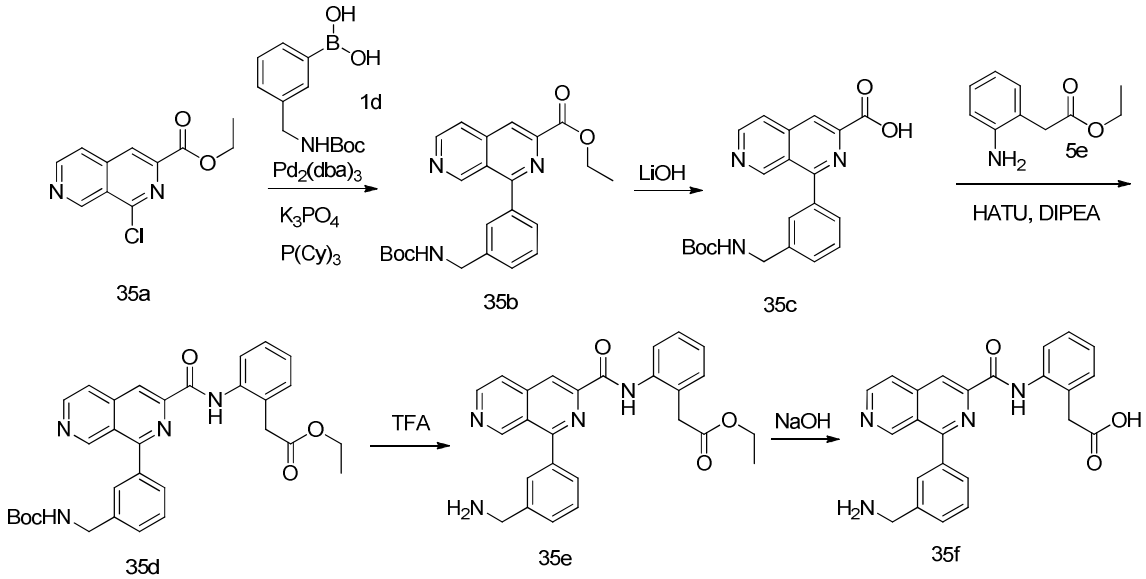
Se preparó el compuesto **34e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**34d**) (200 mg, 0,365 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,281 mL, 3,65 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**34e**) (0,16 g, 98 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ

10,72 (s, 1H), 8,53 – 8,36 (m, 5H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 3H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,67; MS (ES+): 448,3 (M+1), MS (ES-): 482,4 (M+Cl); pureza HPLC 98,75 %

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**34f**)

Se preparó el compuesto **34f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**34e**) (110 mg, 0,246 mmol) en THF (4 mL) usando una solución acuosa 2 M de NaOH (0,62 mL, 1,23 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-40%], ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**34f**) (0,072 g, 70 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,57 – 8,34 (m, 5H), 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,76 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,66; MS (ES+): 420,3 (M+1), MS (ES-): 418,3 (M-1); pureza HPLC 99,49 %.

Esquema-35



Preparación de ácido 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acético (**35f**)

Paso-1: Preparación de 1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (**35b**)

Se preparó el compuesto **35b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 1-cloro-2,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (**35a**) (1000 mg, 4,23 mmol; CAS # 263881-19-2) en DMF (11 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (1,59 g, 6,34 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 2,82 mL, 8,45 mmol), tricilcohexilfosfina (355 mg, 1,27 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (387 mg, 0,42 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 120 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo 0% hasta 100%], 1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (**35b**) (1,32 g, 77 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 5,7, 1,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,45 (m, 5H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 – 1,28 (m, 12H).

Paso-2: Preparación de ácido 1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxílico (**35c**)

Se preparó el compuesto **35c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (**35b**) (1250 mg, 3,07 mmol) en THF (20 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (220 mg, 9,2 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxílico (**35c**) (300 mgs, 26%), que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,72 – 7,41 (m, 5H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**35d**)

Se preparó el compuesto **35d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxílico (**35c**) (300 mg, 0,79 mmol) en DMF (4 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (248 mg, 1,38 mmol), DIPEA (0,41 mL, 2,37 mmol) y HATU (526 mg, 1,38 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**35d**) (300 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido

blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,87 – 3,73 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**35e**)

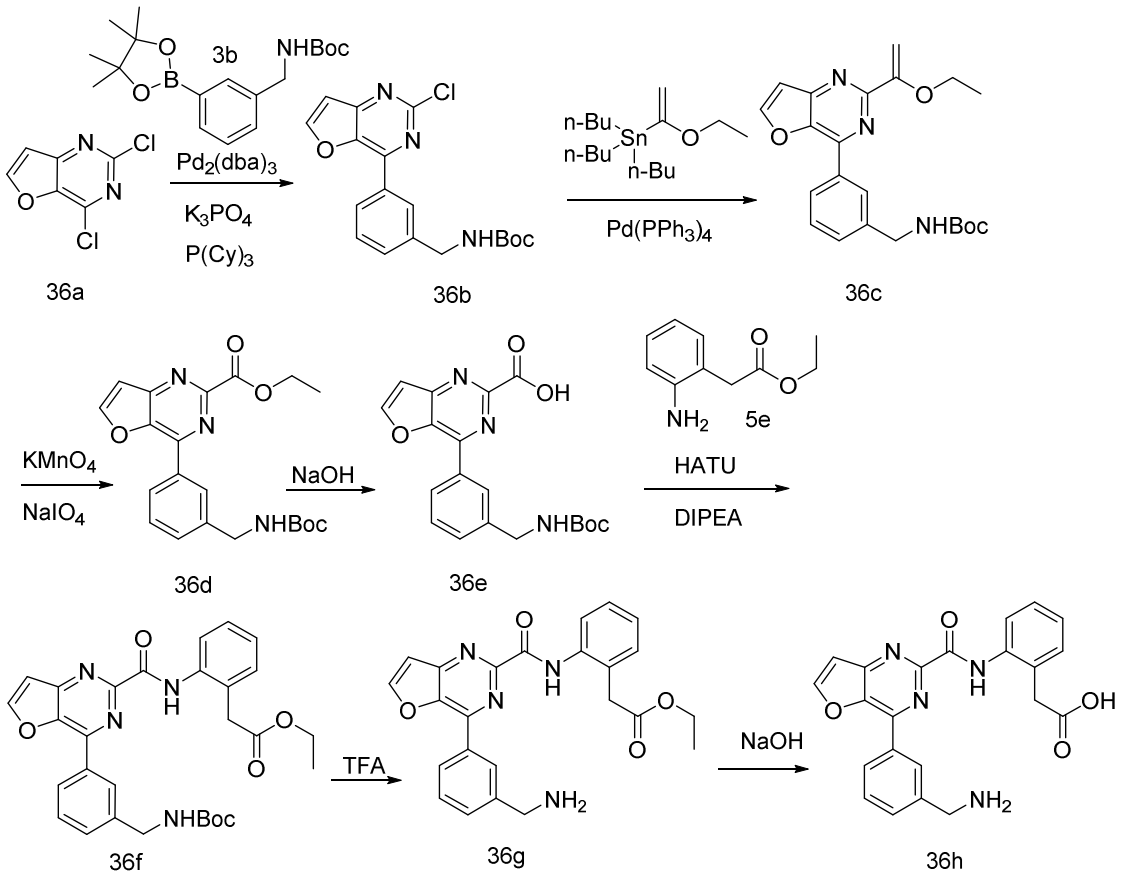
Se preparó el compuesto **35e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**35d**) (300 mg, 0,56 mmol) usando TFA (0,43 mL, 5,55 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**35e**) (0,21 g, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,96 - 3,69 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 441,3 (M+1), 463,3 (M+Na); (ES-): 475,3 (M+Cl); pureza HPLC: 98,24%.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acético (**35f**)

Se preparó el compuesto **35f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**35e**) (150 mg, 0,34 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de sodio (54 mg, 1,36 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(1-(3-(aminometil)fenil)-2,7-naftiridin-3-carboxamido)fenil)acético (**35f**) (0,12 g, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,13 (m, 1H), 4,20 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H); MS

(ES+): 413,3 (M+1), 435,3 (M+Na); (ES-): 411,4 (M-1), 447,3 (M+Cl); pureza HPLC: 94,81%.

Esquema-36



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**36h**)

Paso-1: Preparación de 3-(2-clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**36b**)

Se preparó el compuesto **36b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina (**36a**) (3 g, 15,87 mmol; CAS# 956034-07-4) en dioxano (100 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (3,78 g, 11,34 mmol), fosfato de tripotasio (8,31 mL, 24,94 mmol, solución acuosa 3 M) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (0,95 g, 3,38 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,04 g, 1,13 mmol) en atmósfera de argón y calentando en un baño de aceite a 120 °C durante 1,5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**36b**) (2,65 g, 65 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,66 - 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES-): 358,3 & 360,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 3-(2-(1-etoxivinil)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**36c**)

Se preparó el compuesto **36c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-1 a partir de 3-(2-clorofuro[3,2-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**36b**) (2 g, 5,56 mmol) en DMF (30 mL) usando 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (2,46 mL, 7,23 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,64 g, 0,56 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 110 °C durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 3-(2-(1-etoxivinil)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**36c**) (1,80 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,66 – 7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,55 – 1,24 (m, 12H); MS (ES+): 396,3 (M+1); MS (ES-): 430,4 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**36d**)

Se preparó el compuesto **36d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-1 a partir de 3-(2-(1-etoxivinil)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**36c**) (1,7 g, 4,30 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) usando solución de periodato de sodio (1,839 g, 8,60 mmol) en agua (10 mL) y $KMnO_4$ (0,41 g, 2,58 mmol, y un segundo agregado de 0,41 g, 2,58 mmol después de 12 h). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**36d**) (0,55 g, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES-) 396,4 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxílico (**36e**)

Se preparó el compuesto **36e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**36d**) (0,35 g, 0,88 mmol) en THF/MeOH (10 mL, 1:1) usando hidróxido de sodio (0,14 g, 3,52 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que

contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxílico (**36e**) (0,22 g, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 – 8,24 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 9,4, 6,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES-): 368,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**36f**)

Se preparó el compuesto **36f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxílico (**36e**) (0,2 g, 0,54 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (120 mg, 0,65 mmol), DIPEA (0,19 mL, 1,08 mmol) y HATU (250 mg, 0,65 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**36f**) (0,17 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 553,5 (M+Na).

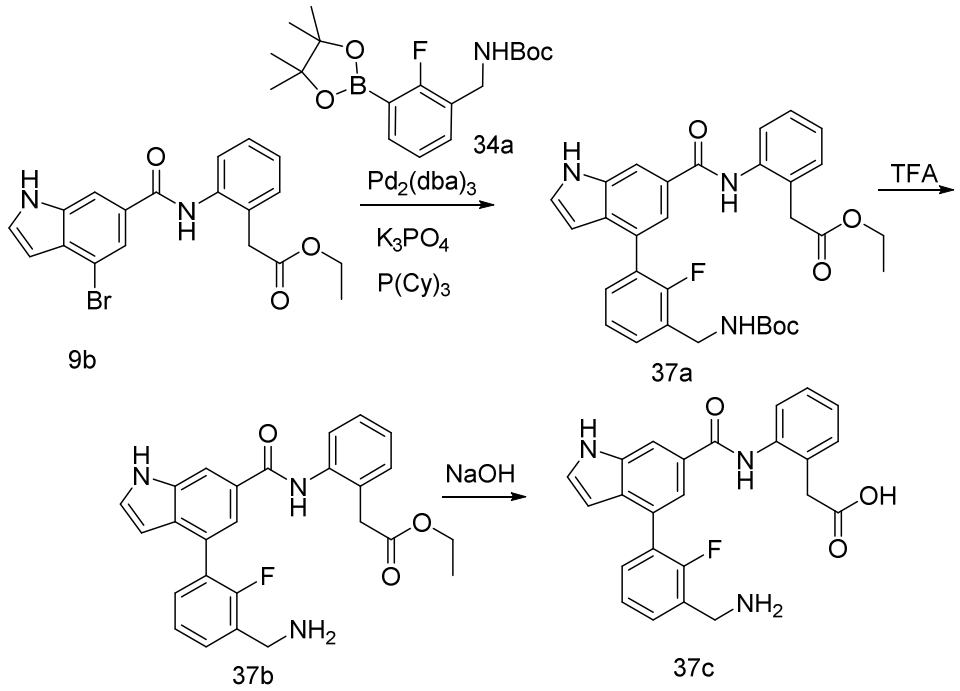
Paso-6: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**36g**)

Se preparó el compuesto **36g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**36f**) (170 mg, 0,32 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,25 mL, 3,2 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**36g**) (0,12 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,88 – 8,77 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,66 – 8,61 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 4,20 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,3 (M+1); pureza HPLC: 97,05%.

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**36h**)

Se preparó el compuesto **36h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**36g**) (600 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de NaOH (20 mg, 0,56 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**36h**) (0,03 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,94 – 7,70 (m, 3H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); MS (ES-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Esquema-37



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**37c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**37a**)

Se preparó el compuesto **37a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9b**) (0,23 g, 0,57 mmol) en dioxano (30 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (200 mg, 0,57 mmol), fosfato de tripotasio (0,42 mL, 1,25 mmol, solución acuosa 3 M) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (0,05 g, 0,06 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,05 g, 0,06 mmol) en atmósfera de argón y calentando en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**37a**) (0,21 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES-): 544,5 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**37b**)

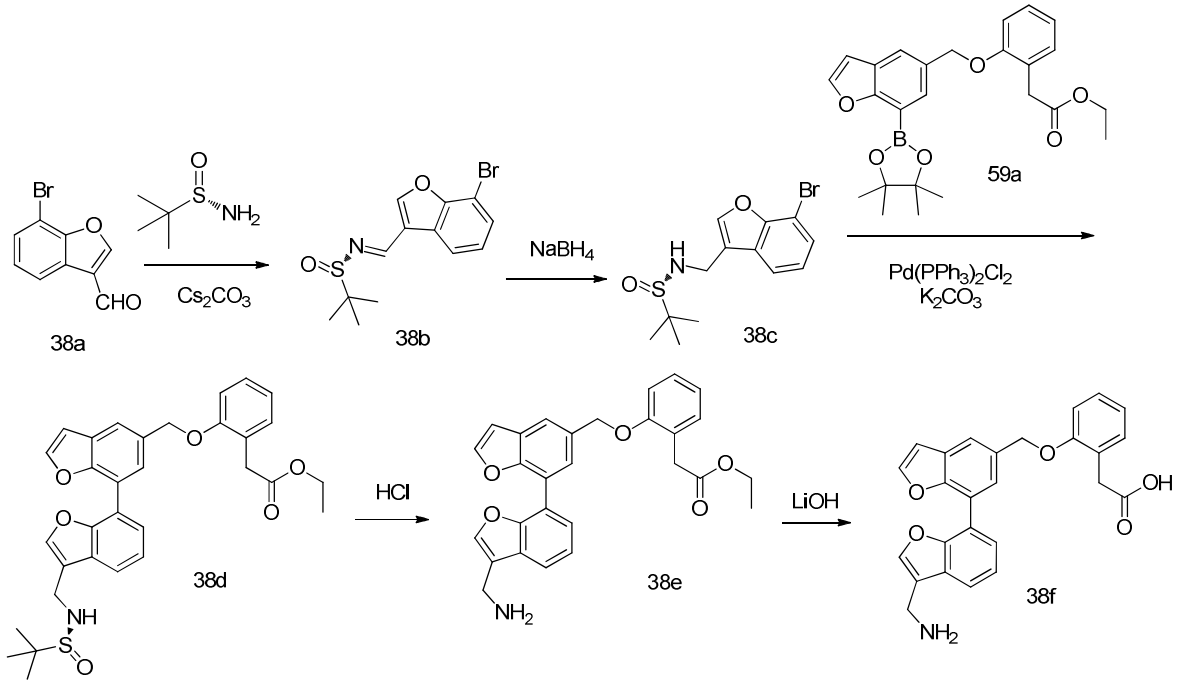
Se preparó el compuesto **37b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**37a**) (150 mg, 0,28 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,21 mL, 2,75 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**37b**) (0,09 g, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,17 – 8,07 (m, 1H), 7,74 – 7,58 (m, 4H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 6,50 – 6,36 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,14 – 0,86 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,67; MS (ES+): 446,3 (M+1), 448,3 (M+Na); MS (ES-): 480,4 (M+Cl). pureza HPLC: 93,30%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**37c**)

Se preparó el compuesto **37c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**37b**) (80 mg, 0,17 mmol) en MeOH/THF (5 mL, 1:1) usando una solución de NaOH (30 mg, 0,67 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**37c**) (0,04 g, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,54 –

7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,51; MS (ES+): 418,3 (M+1); MS (ES-): 416,4 (M-1), 452,3 (M+Cl). pureza HPLC: 97,67%.

Esquema-38



Preparación de ácido 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acético (**38f**)

Paso-1: Preparación de (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**38b**)

Se preparó el compuesto **38b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-220 a partir de 7-bromobenzofuran-3-carbaldehído (**38a**) (110 mg, 0,489 mmol; CAS# 1368142-94-2) en DCM (20 mL) usando Cs_2CO_3 (381 mg, 1,169 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (119 mg, 0,982 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**38b**) (160 mg, 100 % de rendimiento) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (ES+): 328,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**38c**)

Se preparó el compuesto **38c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-220 a partir de (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-

sulfinamida (**38b**) (160 mg, 0,487 mmol) en DCM (12 mL) y metanol (4 mL) usando $NaBH_4$ (83 mg, 2,194 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 30-100% de acetato de etilo en hexanos), (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**38c**) (120 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,77 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (dt, *J* = 5,6, 1,1 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de (S)- 2-(2-((3'-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**38d**)

Se preparó el compuesto **38d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (178 mg, 0,408 mmol) en dioxano (5 mL) usando (S)-N-((7-bromobenzofuran-3-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**38c**) (120 mg, 0,363 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (45 mg, 0,064 mmol) y una solución de K_2CO_3 (158 mg, 1,143 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con 30-100% hexanos en acetato de etilo), (S)- 2-(2-((3'-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**38d**) (189 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 560,0 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**38e**)

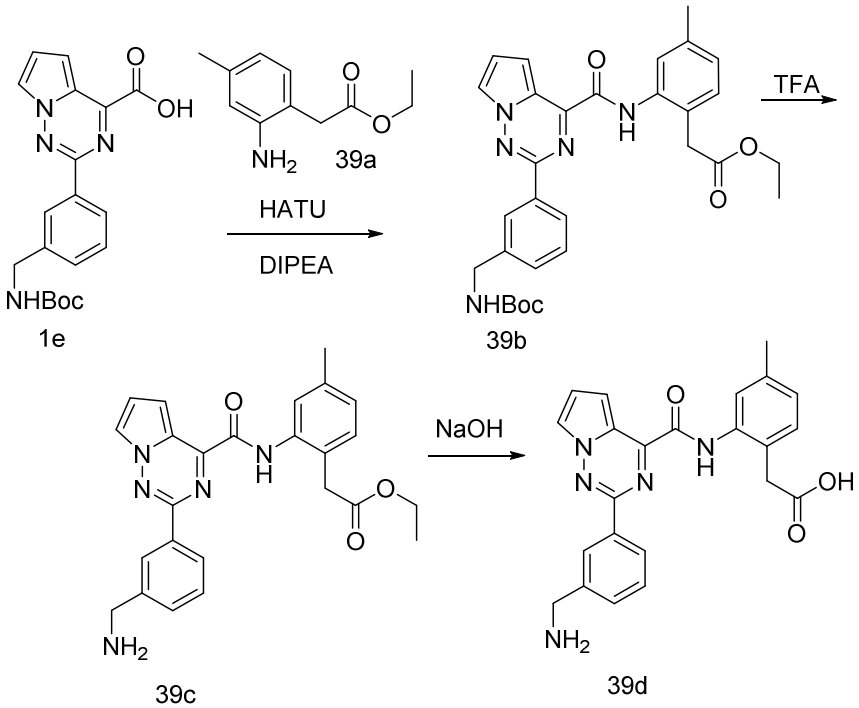
Se preparó el compuesto **38e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-220 a partir de (S)- 2-(2-((3'-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**38d**) (182 mg, 0,325 mmol) en metanol (8 mL) usando ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0,35 mL, 1,400 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA80/DCM, entre 0-80%), 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**38e**) (96 mg, 45 % de rendimiento) como una espuma amarilla. (ES+): 456,0 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acético (**38f**)

Se preparó el compuesto **38f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de

etilo (**38e**) (94 mg, 0,206 mmol) en THF/metanol (6 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (84 mg, 2,0 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((3'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acético (**38f**) (61 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 4,7, 3,0 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (s, 2H). MS (ES+): 427,9 (M+1); MS(ES-): 425,9 (M-1). pureza HPLC 99,10%.

Esquema-39



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético (**39d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**39b**)

Se preparó el compuesto **39b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**) (0,15 g, 0,41 mmol) en DMF (3 mL) usando 2-(2-amino-4-metilfenil)acetato de etilo (**39a**) (118 mg, 0,611 mmol, CAS # 1261742-93-1), DIPEA (0,213 mL, 1,22 mmol) y HATU (186 mg, 0,489 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior

y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**39b**) (0,18 g, 81 % de rendimiento) como una espuma anaranjada; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 544,5 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**39c**)

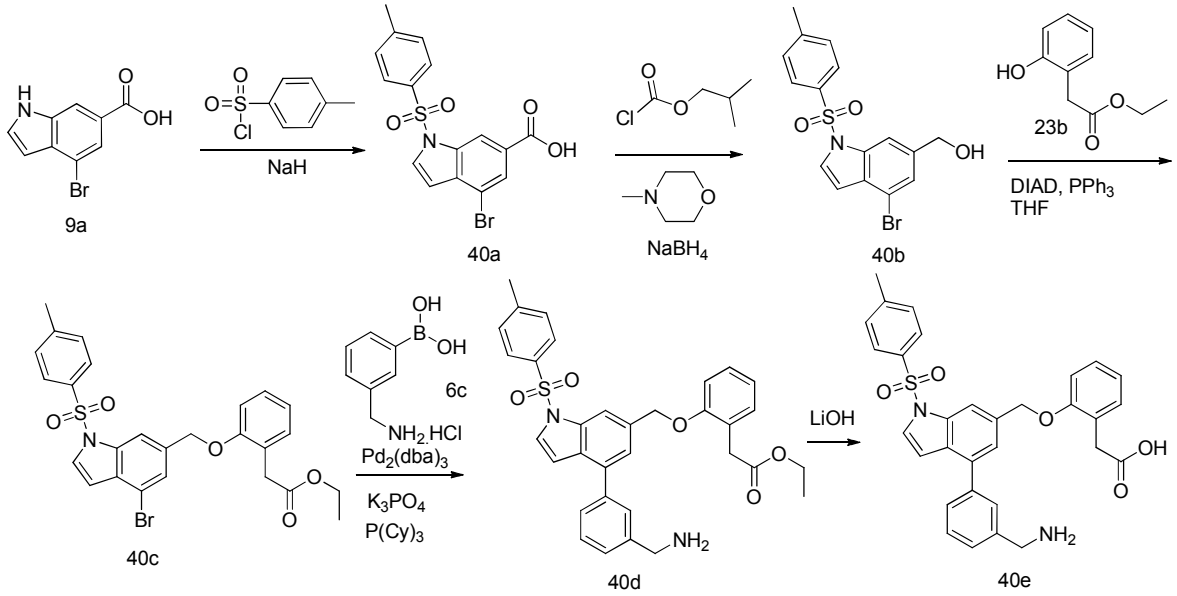
Se preparó el compuesto **39c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**39b**) (180 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,255 mL, 3,31 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**39c**) (0,055 g, 38 % de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,66 – 8,55 (m, 2H), 8,43 – 8,27 (m, 4H), 7,74 – 7,54 (m, 4H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 444,4 (M+1), MS (ES-) 478,4 (M+Cl); pureza HPLC: 94,27 %

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético (**39d**)

Se preparó el compuesto **39d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**39c**) (0,11 g, 0,248 mmol) en THF (30 mL) usando hidróxido de sodio (0,62 mL, 1,24 mmol, acuoso 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético (**39d**) (0,05 g, 48,5 % de rendimiento) como un sólido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (dt, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,44 – 8,30 (m, 4H), 7,73 – 7,59 (m, 4H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 3,74

(s, 2H), 2,36 (s, 3H). MS (ES+) 416,3 (M+1), MS (ES-) 414,4 (M-1), 829,7 (2M-1); pureza HPLC: 97,48 %.

Esquema-40



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**40e**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-carboxílico (**40a**)

A una solución de ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (**9a**) (1,5 g, 6,25 mmol) en DMF (9,5 mL) a 0 °C se agregó NaH (60% en aceite mineral, 0,625 g, 15,62 mmol). Luego de 15 min de agitación a 0 °C, se agregó Tosil-Cl (1,43 g, 7,50 mmol) en porciones de 1 g a 0 °C cada 15 min y la reacción se calentó lentamente en un baño de hielo hasta 10 °C. Luego de agitar durante 2 h, la mezcla se volcó sobre H_2O y la mezcla se acidificó con HCl 5 M. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar ácido 4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-carboxílico (**40a**) (1,85 g, 4,69 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido color tostado, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol (**40b**)

Se preparó el compuesto **40b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-carboxílico (**40a**) (1,5 g, 3,8 mmol) usando N-metilmorfolina (0,5 mL, 4,57 mmol) en THF (30 mL), cloroformiato de isobutilo (0,6 mL, 4,57 mmol) y $NaBH_4$ (0,43 g, 11,41 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, (4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol (**40b**) (1,2 g, 82% de

rendimiento) como un aceite traslúcido que se usó sin modificaciones para el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+) 402,1, 404,1 (M+Na), (ES-) 378,2, 380,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40c**)

Se preparó el compuesto **40c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol (**40b**) (1,2 g, 3,16 mmol) en THF (15 mL) usando trifenilfosfina (1,07 g, 4,1 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,739 g, 4,1 mmol) y DIAD (0,83 g, 4,1 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40c**) (0,4 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 – 6,69 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

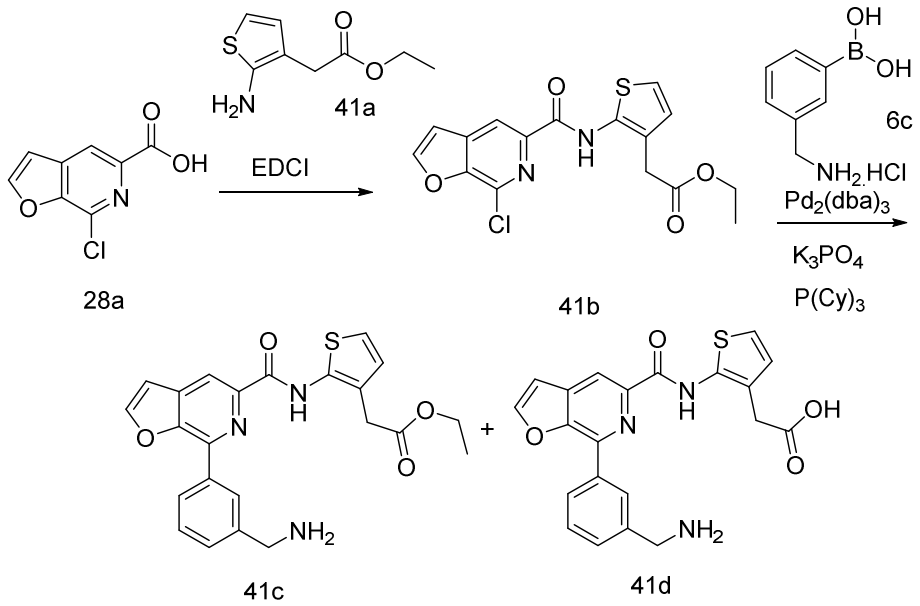
Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40d**)

Se preparó el compuesto **40d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40c**) (400 mg, 0,74 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (207 mg, 1,11 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,42 mL, 1,25 mmol), triciclohexilfosfina (62 mg, 0,22 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,074 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 20 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40d**) (48 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,07 (s, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 569,4 (M+1); 591,4 (M+Na); (ES-): 603,4 (M+Cl); pureza HPLC: 95,30%.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**40e**)

Se preparó el compuesto **40e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40d**) (150 mg, 0,26 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (11 mg, 0,26 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**40e**) (50 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,35 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,08 (s, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (ES+): 541,4 (M+1); 563,3 (M+Na); (ES-): 539,4 (M-1), 575,4 (M+Cl).

Esquema-41



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**41d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**41b**)

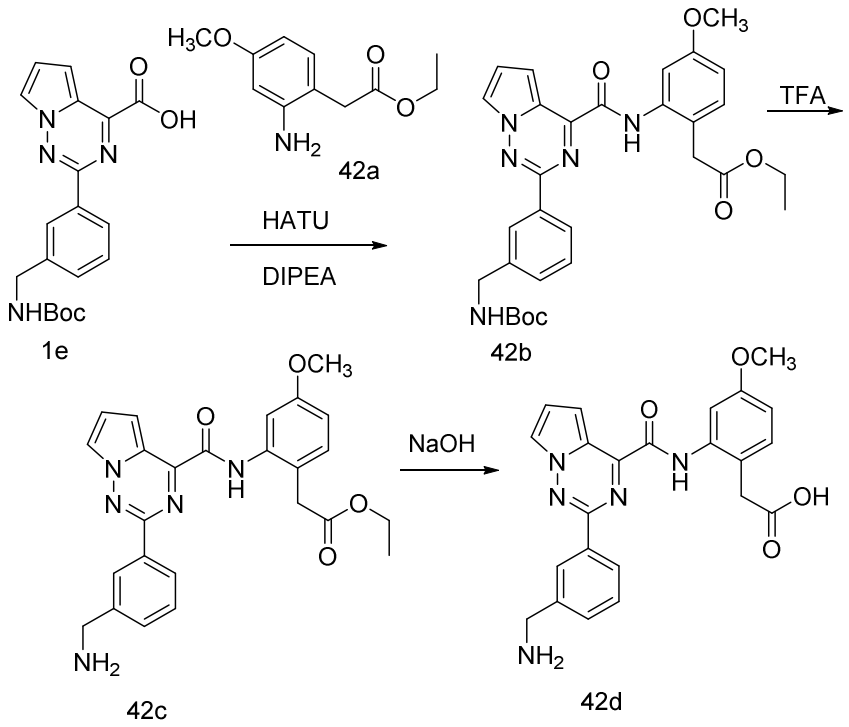
Se preparó el compuesto **41b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-6 a partir de ácido 7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (**28a**) (200 mg, 1,01 mmol) en MeOH (10 mL) usando 2-(2-aminotiofen-3-il)acetato de etilo (**41a**) (225 mg, 1,22

mmol, CAS# 387390-67-2, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Adrian Liam y Harris, William en la Solicitud PCT Internacional 2002002567, 10 de enero de 2002), y EDCI (233 mg, 1,22 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**41b**) (320 mg, 0,877 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,58 – 8,45 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**41d**)

Se preparó el compuesto **41d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**41b**) (140 mg, 0,38 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (108 mg, 0,58 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,22 mL, 0,65 mmol), triciclohexilfosfina (32 mg, 0,12 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (35 mg, 0,038 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**41c**) (37 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,73 (s, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 1H), 8,57 – 8,43 (m, 5H, parcialmente intercambiable por D_2O), 7,75 – 7,66 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 436,3 (M+1); (ES-): 470,3 (M+Cl); pureza HPLC: 98,86%, y ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**41d**) (19 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 11,28 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,73 (s, 1H), 8,65 – 8,57 (m, 1H), 8,56 – 8,37 (m, 5H, parcialmente intercambiable por D_2O), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES^+) 408,3 (M+1); (ES-) 406,3 (M-1), 442,3 (M+Cl); pureza HPLC: 99,41%.

Esquema-42



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acético (**42d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42b**)

Se preparó el compuesto **42b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**) (0,18 g, 0,49 mmol) en DMF (4 mL) usando 2-(2-amino-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42a**) (123 mg, 0,586 mmol, CAS # 138344-20-4), DIPEA (0,26 mL, 1,47 mmol) y HATU (223 mg, 0,59 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexano], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42b**) (0,19 g, 70 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,61 – 7,39 (m, 5H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 – 3,71 (m, 5H), 1,41 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 560,4 (M+1), 582,4 (M+Na); (ES-): 558,5 (M-1).

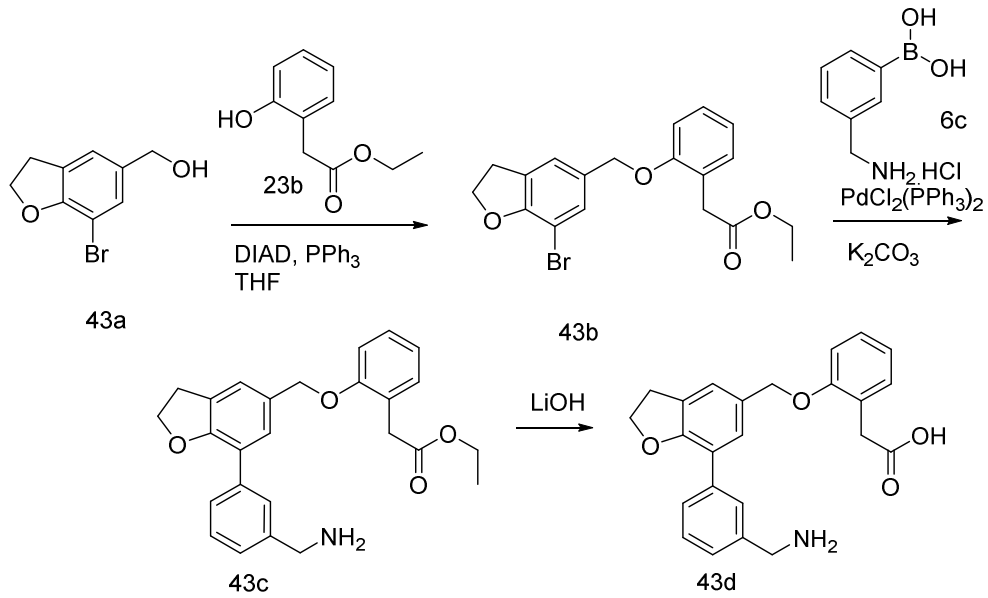
Paso-2: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42c**)

Se preparó el compuesto **42c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42b**) (190 mg, 0,34 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,26 mL, 3,4 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42c**) (0,05 g, 32,0 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,66 – 8,55 (m, 2H), 8,45 – 8,32 (m, 4H), 7,73 – 7,56 (m, 3H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 5H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1), MS (ES-): 494,3 (M+Cl); pureza HPLC: 96,26 %

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acético (**42d**)

Se preparó el compuesto **42d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42c**) (0,11 g, 0,239 mmol) en THF (2 mL) usando hidróxido de sodio (0,24 mL, 0,48 mmol, acuoso 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-40%], ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metoxifenil)acético (**42d**) (0,045 g, 44 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 – 8,34 (m, 5H), 7,74 – 7,59 (m, 3H), 7,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 2H); MS (ES+): 432,3 (M+1); MS (ES-): 430,4 (M-1); pureza HPLC: 98,05 %.

Esquema-43



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**43d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**43b**)

Se preparó el compuesto **43b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol (**43a**) (200 mg, 0,87 mmol; CAS # 501430-83-7) en THF (15 mL) usando trifenilfosfina (0,30 g, 1,135 mmol) 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (205 mg, 1,14 mmol) y DIAD (0,23 g, 1,14 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**43b**) (0,27 g, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES-): 389,3, 391,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**43c**)

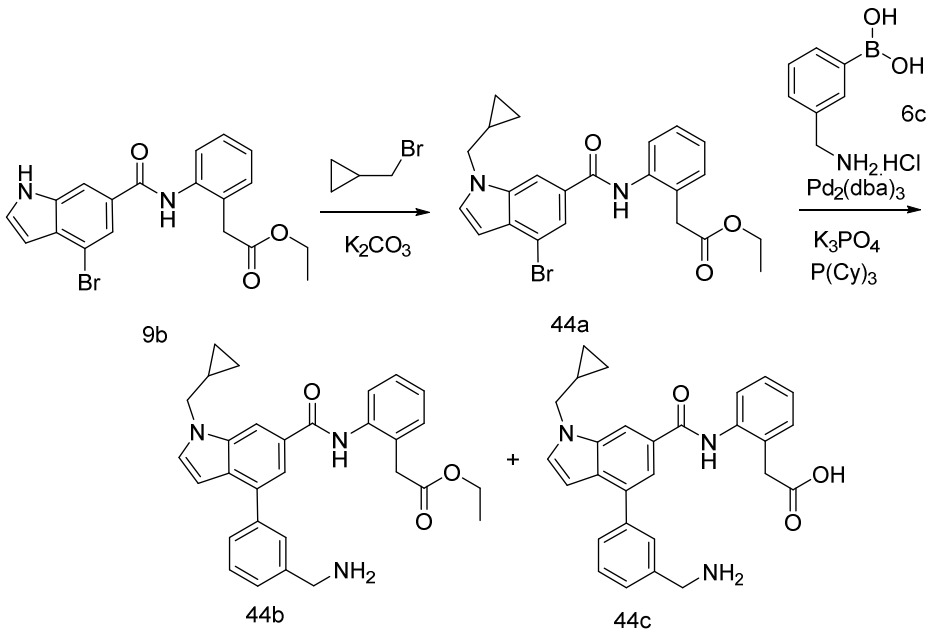
Se preparó el compuesto **43c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**43b**) (0,52 g, 1,33 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,37 g, 2,0 mmol), una solución de carbonato de potasio (0,55 g, 4,0 mmol) en agua (2 mL), y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,140 g, 0,2 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%] seguida por purificación por columna en fase

reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**43c**) (0,23 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,60 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,25 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 418,4 (M+1); (ES-) 416,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**43d**)

Se preparó el compuesto **43d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**43c**) (0,12 g, 0,29 mmol) en THF/MeOH (4 mL) usando hidróxido de litio hidratado (60 mg, 1,44 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**43d**) (40 mgs, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,60 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,25 (t, J = 8,7 Hz, 2H); MS (ES+): 390,4 (M+1); MS (ES-): 388,5 (M-1), 424,4 (M+Cl). pureza HPLC: 91,28%.

Esquema-44



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**44c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**44a**)

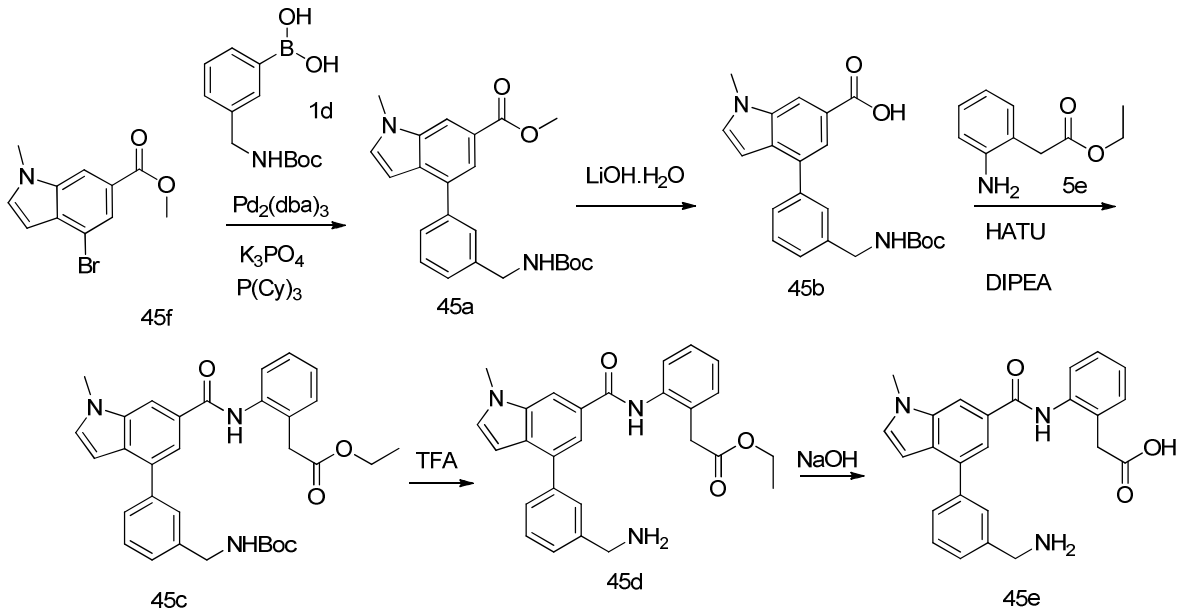
A una solución de 2-(2-(4-bromo-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**9b**) (0,2 g, 0,50 mmol) en DMF se agregó (bromometil)ciclopropano (0,07 mL, 0,75 mmol) y carbonato de potasio (0,14 g, 1,0 mmol) y se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (3x), salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**44a**) (0,15 g, 64 % de rendimiento); 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 10,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,19 (m, 4H), 6,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,58 – 0,31 (m, 4H). MS (ES+): 455,3 & 457,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**44c**)

Se preparó el compuesto **44c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**44a**) (140 mg, 0,31 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (90 mg, 0,46 mmol), fosfato de

tripotasio (solución 1,3 M) (0,71 mL, 0,92 mmol), triciclohexilfosfina (30 mg, 0,09 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,03 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**44b**) (0,06 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,25 (td, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,37 (m, 1H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,62 – 0,39 (m, 4H); MS (ES+): 482,4 (M+1); MS (ES-): 516,5 (M+Cl). pureza HPLC: 96,64%; y ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**44c**) (0,01 g, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 1,48 – 1,29 (m, 1H), 0,60 – 0,37 (m, 4H); MS (ES+): 454,4 (M+1); MS (ES-): 452,4 (M-1), 488,4 (M+Cl). pureza HPLC: 97,36%.

Esquema-45



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**45e**)

Paso-1: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**45a**)

Se preparó el compuesto **45a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**45f**) (500 mg, 1,87 mmol; CAS#: 1246867-53-7) en dioxano (11 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (702 mg, 2,80 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 1,1 mL, 3,17 mmol), tricilcohexilfosfina (157 mg, 0,56 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (171 mg, 0,19 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 120 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo 0% hasta 100%] 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**45a**) (620 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 417,3 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (**45b**)

Se preparó el compuesto **45b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**45a**) (600 mg, 1,52 mmol) en THF/MeOH (15 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (383 mg, 9,13 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (**45b**) (500 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,09 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 4H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**45c**)

Se preparó el compuesto **45c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (**45b**) (300 mg, 0,79 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (184 mg, 1,03 mmol), DIPEA (0,28 mL, 1,58 mmol) y HATU (360 mg, 0,79 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía

flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**45c**) (211 mg, 49 % de rendimiento) como un semisólido rosado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,11 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,54 – 7,40 (m, 3H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 6,64 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 5H), 3,77 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 564,5 (M+Na); (ES-): 540,5 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**45d**)

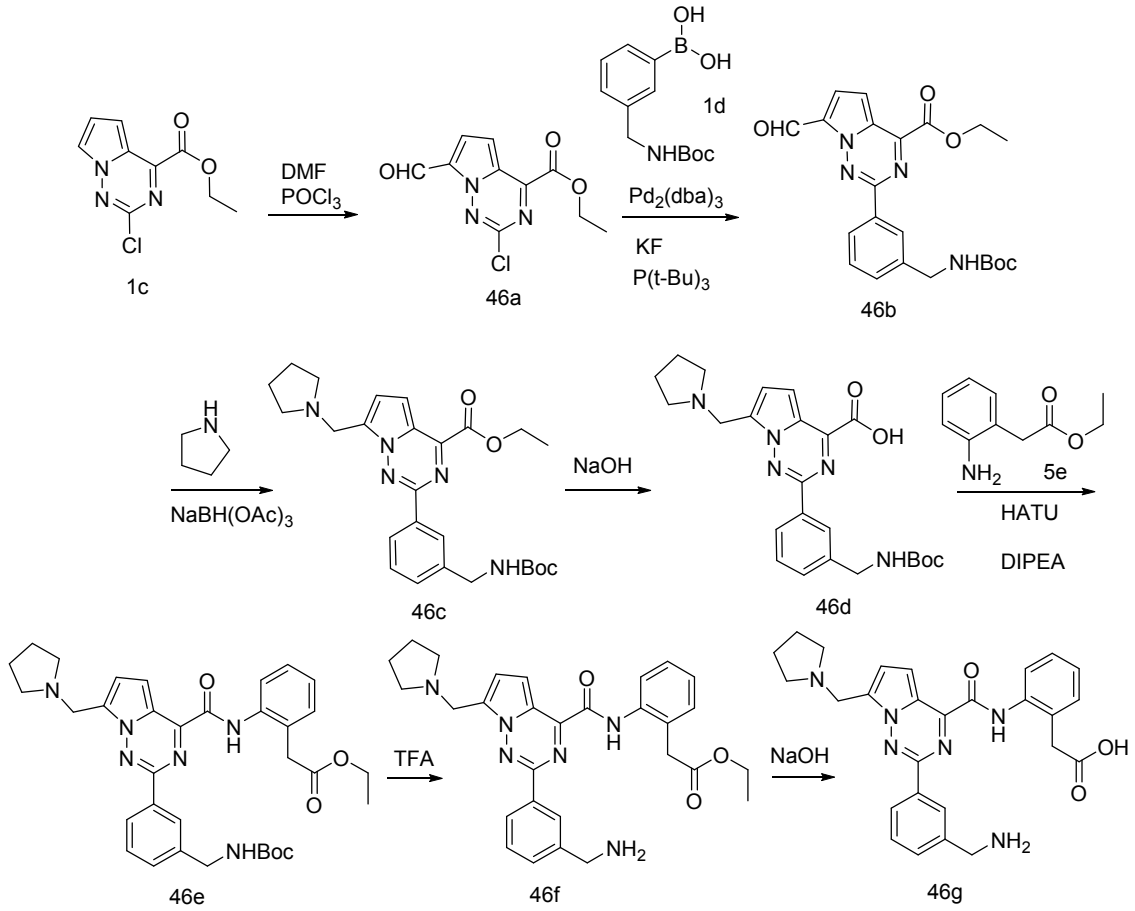
Se preparó el compuesto **45d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**45c**) (210 mg, 0,39 mmol) usando TFA (0,3 mL, 3,88 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**45d**) (114 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,45 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,65 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,04 – 3,89 (m, 5H), 3,79 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**45e**)

Se preparó el compuesto **45e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**45d**) (65 mg, 0,15 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de sodio (35 mg, 0,88 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**45e**) (29 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,10 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,43 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,18 (s, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,65

(d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 2H); MS (ES+): 414,3 (M+1); 436,3 (M+Na); (ES-): 412,4 (M-1), 448,4 (M+Cl).

Esquema-46



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**46g**)

Paso-1: Preparación de 2-cloro-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46a**)

A $POCl_3$ (1,239 mL, 13,30 mmol) en un tubo sellado enfriado con hielo-agua se agregó DMF (0,515 mL, 6,65 mmol) y se agitó haberse homogeneizado la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agregó 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (300 mg, 1,33 mmol) y se calentó a 95 °C en un tubo sellado durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó sobre una solución acuosa saturada enfriada con hielo de $NaHCO_3$ (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 mL),

salmuera (40 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de (1:0 hasta 9:1)] para dar etilo 2-cloro-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46a**) (224 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46b**)

Se preparó el compuesto **46b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1, a partir de 2-cloro-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46a**) (250 mg, 0,99 mmol) en DMF (10 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (371 mg, 1,48 mmol), fluoruro de potasio (189 mg, 3,25 mmol), tri-*tert*-butilfosfina (1,281 mL, 1,28 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0,099 mmol) bajo una atmósfera de argón calentando a 120 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo 0% hasta 50%], 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46b**) (339 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,34 – 8,27 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 12H); MS (ES+): 447,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46c**)

A una solución de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-formilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46b**) (150 mg, 0,35 mmol) en DCE (10 mL) se agregó pirrolidina (27,6 mg, 0,39 mmol) y ácido acético (0,020 mL, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46c**) (140 mg, 83 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,6 Hz,

1H), 4,51 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 4H), 1,75 – 1,63 (m, 4H), 1,50 – 1,29 (m, 12H); MS (ES+): 480,4 (M+1); 502,4 (M+Na); (ES-): 478,5 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**46d**)

Se preparó el compuesto **46d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**46c**) (140 mg, 1,52 mmol) en THF/MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (70 mg, 1,75 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior seguida por purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (4 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-100%], ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**46d**) (60 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 – 8,27 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,30 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,57 – 3,36 (m, 4H), 2,08 – 1,83 (m, 4H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 452,4 (M+1); 474,4 (M+Na); (ES-): 450,4 (M-1); 486,4 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**46e**)

Se preparó el compuesto **46e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1, a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**46d**) (56 mg, 0,12 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (29 mg, 0,16 mmol), DIPEA (0,043 mL, 0,25 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**46e**) (53 mg, 70 % de rendimiento) como un semisólido rosado; MS (ES+): 613,4 (M+1); 635,4 (M+Na); (ES-): 611,5 (M-1).

Paso-6: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**46f**)

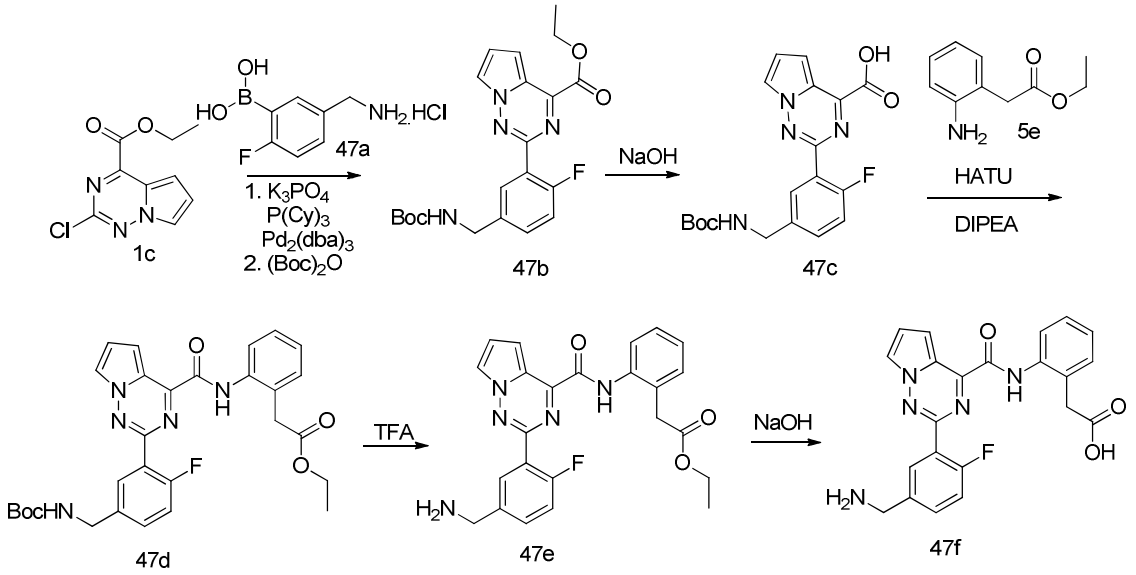
Se preparó el compuesto **46f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**46e**) (53 mg, 0,086 mmol) usando TFA (0,067 mL, 0,87 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del

tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**46f**) (27 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,00 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,71 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,72 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,31 (td, J = 7,5, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,19 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,58 – 3,43 (m, 2H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 2,14 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 513,4 (M+1); 535,4 (M+Na).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**46g**)

Se preparó el compuesto **46g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**46f**) (25 mg, 0,049 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de sodio (12 mg, 0,29 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)-7-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**46g**) (11 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 11,09 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,94 (s, 1H), 8,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,80 – 8,60 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,55 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,28 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,59 – 3,41 (m, 4H), 2,16 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,78 (m, 2H); MS (ES^+) 485,4 (M+1); (ES-) 483,4 (M-1); pureza HPLC, 93,69%.

Esquema-47



Preparación de ácido 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**47f**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**47b**)

A una solución de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (400 mg, 1,77 mmol) en dioxano (12 mL) se agregó clorhidrato de ácido (5-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**47a**) (546 mg, 2,66 mmol; CAS# 1072946-46-3), trifosfato de potasio acuoso 3 M (1,182 mL, 3,55 mmol), triciclohexilfosfina (99 mg, 0,355 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (162 mg, 0,177 mmol). La mezcla se desgasificó y se llenó con Ar, luego se calentó a 125 °C durante 30 min en microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 mL) y EtOAc (60 mL). A la mezcla bifásica se agregó anhídrido BOC (580 mg, 2,66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0 hasta 60%] para dar 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**47b**) (0,32 g, 0,772 mmol, 43,6 % de rendimiento) como una espuma anaranjada; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,24 (m, 4H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,44 – 1,33 (m, 12H); MS (ES+): 437,3 (M+Na)

Paso-2: Preparación de ácido 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**47c**)

Se preparó el compuesto **47c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**47b**) (0,32 g, 0,772 mmol) en THF (10 mL) usando hidróxido de sodio (0,772 mL, 1,544 mmol, solución acuosa 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**47c**) (0,29 g, 97 % de rendimiento) como una espuma color anaranjado claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,43 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES-): 385,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**47d**)

Se preparó el compuesto **47d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**47c**) (180 mg, 0,47 mmol) en DMF (3 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (125 mg, 0,7 mmol), DIPEA (0,24 mL, 1,4 mmol) y HATU (213 mg, 0,56 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**47d**) (0,19 g, 75 % de rendimiento) como una espuma anaranjada; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 5H), 7,37 – 7,20 (m, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 548,3 (M+1), 570,3 (M+Na); (ES-): 582,4 (M+Cl).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**47e**)

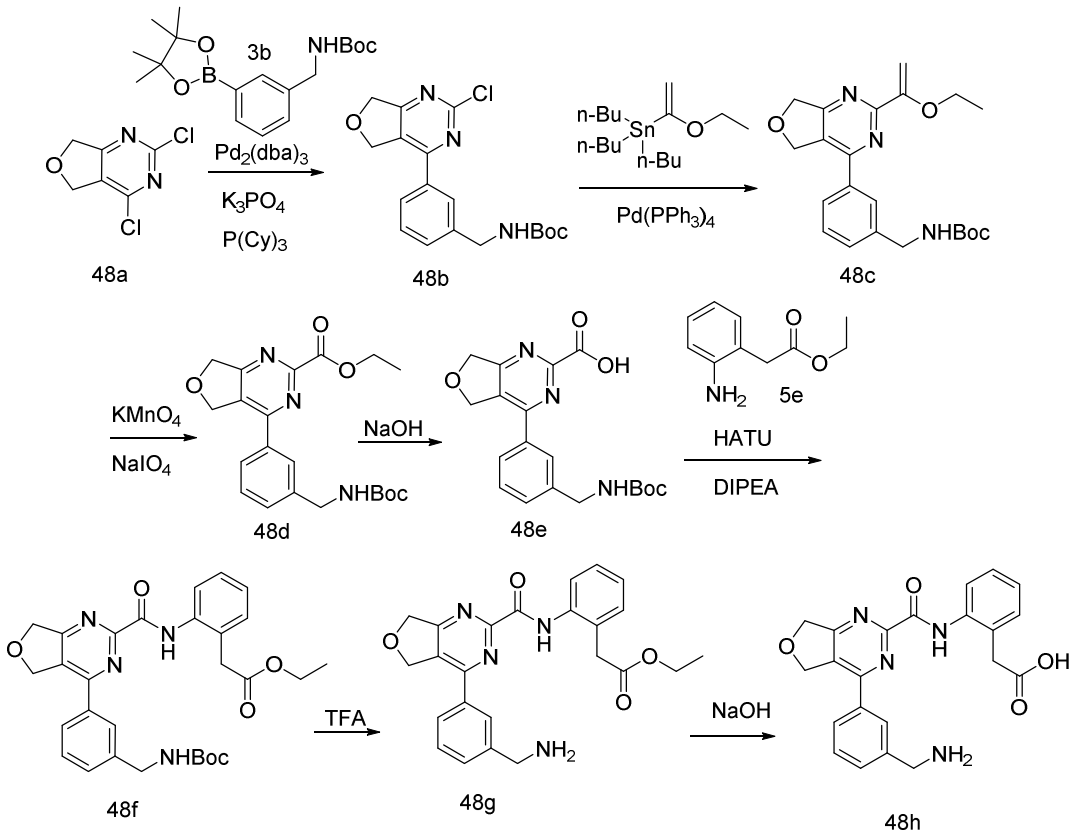
Se preparó el compuesto **47e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**47d**) (180 mg, 0,329 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,025 mL, 0,329 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo

(**47e**) (0,045 g, 31 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,49 – 8,32 (m, 4H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,61 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 11,1, 8,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 4,21 – 4,10 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,01; MS (ES+): 448,3 (M+1), MS (ES-): 482,3 (M+Cl); pureza HPLC 94,88 %.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**47f**)

Se preparó el compuesto **47f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**47e**) (110 mg, 0,246 mmol) en THF (4 mL) usando una solución acuosa 2 M de NaOH (0,246 mL, 0,492 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-40%], ácido 2-(2-(2-(5-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**47f**) (0,045 g, 44 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 11,12 – 10,76 (m, 1H), 8,66-8,55 (m, 1H), 8,51 – 8,33 (m, 4H), 7,90 – 7,82 (m, 1H), 7,75--7,65 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 11,1, 8,5 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,74 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,49; MS (ES+) 420,3 (M+1), MS (ES-) 418,3 (M-1); pureza HPLC: 97,95 %.

Esquema-48



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**48h**)

Paso-1: Preparación de 3-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48b**)

Se preparó el compuesto **48b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2,4-dicloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (**48a**) (2 g, 10,47 mmol; CAS# 848398-41-4) en dioxano (100 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (2,49 g, 7,48 mmol), fosfato de tripotasio (5,48 mL, 16,45 mmol, solución acuosa 3 M), triciclohexilfosfina (0,63 g, 2,24 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,69 g, 0,75 mmol) en atmósfera de argón y calentando en un baño de aceite a 120 °C durante 1,5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 3-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48b**) (0,72 g, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 -7,68 (m, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 3H), 5,40 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H). MS (ES-): 360,4 & 362,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 3-(2-(1-etoxivinil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48c**)

Se preparó el compuesto **48c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-1 a partir de 3-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48b**) (0,7 g, 1,94 mmol) en DMF (20 mL) usando 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (0,86 mL, 2,52 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,22 g, 0,19 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 110 °C durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 3-(2-(1-etoxivinil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48c**) (0,51 g, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 398,4 (M+1), 420,3 (M+Na); MS (ES-): 396,4 (M-1), 432,4 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**48d**)

Se preparó el compuesto **48d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-1 a partir de 3-(2-(1-etoxivinil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48c**) (0,5 g, 1,258 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) usando solución de periodato de sodio (0,54 g, 2,52 mmol) en agua (10 mL) y $KMnO_4$ (0,12 g, 0,76 mmol, y un segundo agregado de 0,12 g, 0,76 mmol después de 12 h). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**48d**) (0,28 g, 56 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 400,3 (M+1), 422,3 (M+Na); MS (ES-): 398,4 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (**48e**)

Se preparó el compuesto **48e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (**48d**) (0,28 g, 0,70 mmol) en THF/MeOH (5 mL, 1:1) usando hidróxido de sodio (0,11 g, 2,80 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (**48e**) (0,16 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,08 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); MS (ES-): 370,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**48f**)

Se preparó el compuesto **48f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxílico (**48e**) (0,16 g, 0,43 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (0,09 g, 0,52 mmol), DIPEA (0,15 mL, 0,86 mmol) y HATU (0,20 g, 0,52 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**48f**) (0,17 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 555,3 (M+Na); MS (ES-): 531,6 (M-1).

Paso-6: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**48g**)

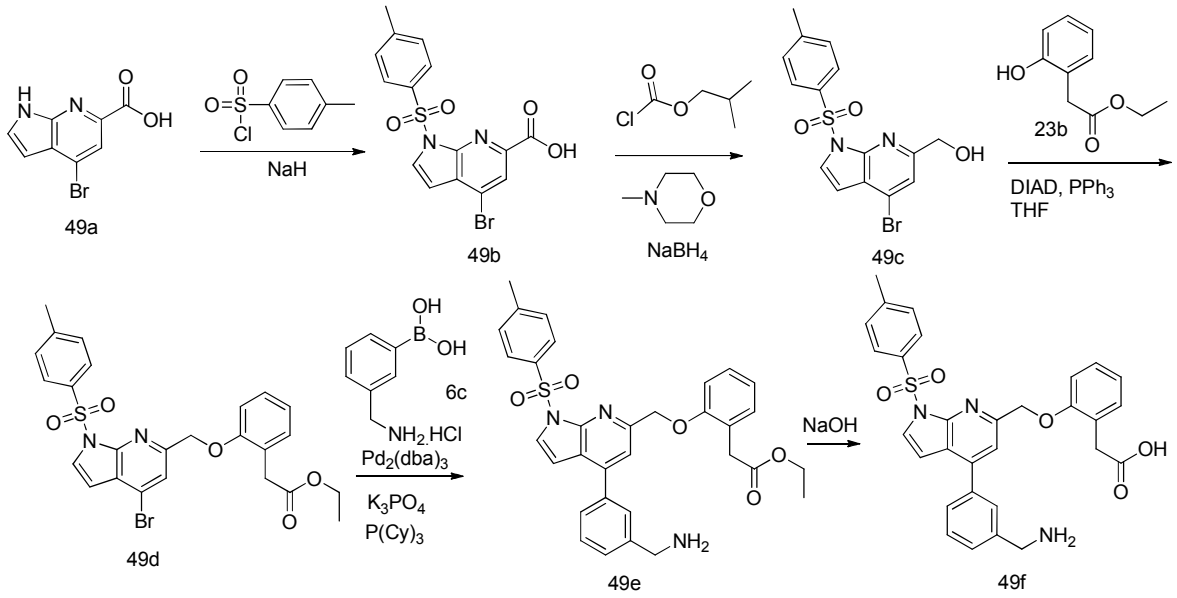
Se preparó el compuesto **48g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**48f**) (160 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,23 mL, 3,0 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**48g**) (0,11 g, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,62 (s, 3H), 8,19 (m, 2H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 433,3 (M+1), 455,3 (M+Na). pureza HPLC: 94,03%.

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**48h**)

Se preparó el compuesto **48h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**48g**) (50 mg, 0,116 mmol) en MeOH/THF (5 mL, 1:1) usando una solución de NaOH (18 mg, 0,462 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50

g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-carboxamido)fenil)acético (**48h**) (0,016 g, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5, Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,5, Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,18 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H); MS (ES+): 405,3 (M+1), 427,3 (M+Na); MS (ES-): 403,3 (M-1), 439,3 (M+Cl). pureza HPLC: 96,60%.

Esquema-49



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**49f**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (**49b**)

Se preparó el compuesto **49b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de ácido 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (**49a**) (0,7 g, 2,90 mmol; CAS#:1190321-81-3) en DMF (9,5 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 0,29 g, 7,26 mmol) y tosil-Cl (0,66 g, 3,48 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (**49b**) (0,79 g, 69 % de rendimiento) como un sólido color tostado, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ES-): 393,2 & 395,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol (**49c**)

Se preparó el compuesto **49c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (**49b**) (0,6 g, 1,52 mmol) usando N-metilmorfolina (0,20 mL, 1,82 mmol) en THF (30 mL),

cloroformiato de isobutilo (0,24 mL, 1,82 mmol) y $NaBH_4$ (0,17 g, 4,55 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, (4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol (**49c**) (0,27 g, 49 % de rendimiento) como un aceite traslúcido.; MS (ES+): 382,5 (M+1); MS (ES-): 415,2 & 417,2 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49d**)

Se preparó el compuesto **49d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol (**49c**) (0,28 g, 0,73 mmol) en THF (15 mL) usando trifenilfosfina (0,25 g, 0,96 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,17 g, 0,96 mmol) y DIAD (0,19 mL, 0,96 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49d**) (0,31 g, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro.; MS (ES+): 543,1 & 545,2 (M+1).

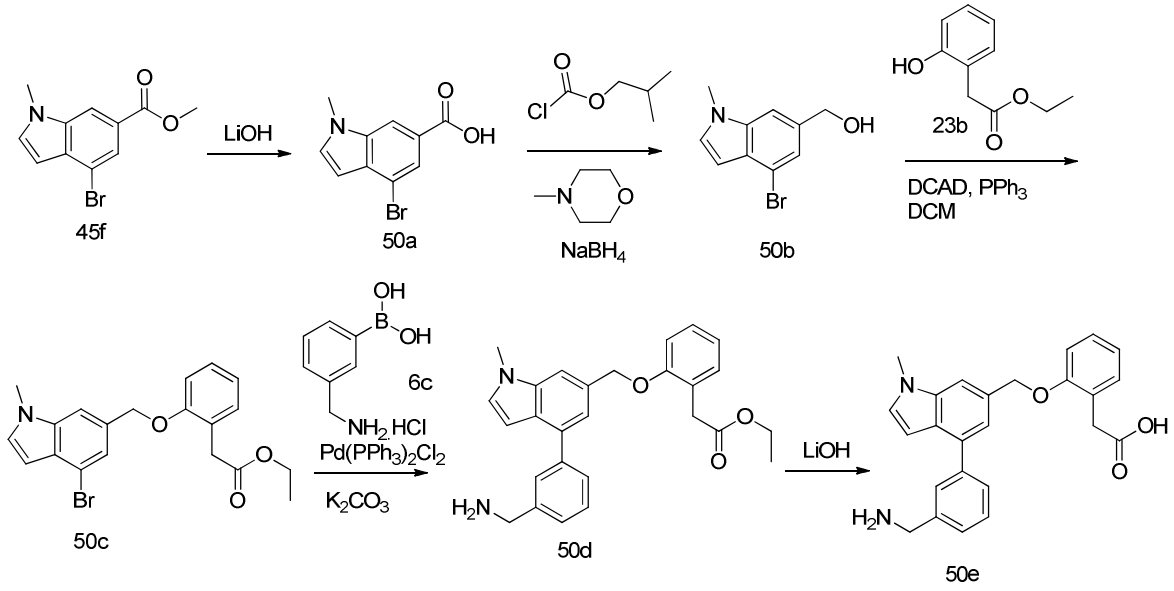
Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49e**)

Se preparó el compuesto **49e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49d**) (0,2 g, 0,368 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,103 g, 0,552 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,849 mL, 1,104 mmol), triciclohexilfosfina (0,031 g, 0,11 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,034 g, 0,037 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 30 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49e**) (0,152 g, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,16 – 8,05 (m, 2H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 7,11 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,11 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 570,4 (M+1), 592,3 (M+Na); MS (ES-): 604,4 (M+Cl). pureza HPLC: 90,90%.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**49f**)

Se preparó el compuesto **49f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49e**) (0,05 g, 0,088 mmol) en MeOH/THF (5 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de sodio (4 mg, 0,088 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**49f**) (0,01 g, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,10 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); MS (ES+): 542,3 (M+1), 564,3 (M+Na); MS (ES-): 576,4 (M+Cl). pureza HPLC: 88,38%.

Esquema-50



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**50e**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (**50a**)

Se preparó el compuesto **50a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**45f**) (3 g, 11,19 mmol) en THF/MeOH (30 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (2,82 g,

67,1 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (**50a**) (2,2 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 1H), 3,89 (s, 3H). MS (ES-): 252,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol (**50b**)

Se preparó el compuesto **50b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (**50a**) (3,7 g, 14,56 mmol) usando N-metilmorfolina (1,92 mL, 17,47 mmol) en THF (100 mL), cloroformiato de isobutilo (2,30 mL, 17,47 mmol) y $NaBH_4$ (1,65 g, 43,7 mmol) en agua. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-100%], (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol (**50b**) (2,1 g, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,34 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**)

Se preparó el compuesto **50c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol (**50b**) (1 g, 4,16 mmol) en DCM (50 mL) usando trifenilfosfina (1,42 g, 5,41 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,98 g, 5,41 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 1,99 g, 5,41 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-60%], 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**) (0,66 g, 39 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 424,2 & 426,1 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50d**)

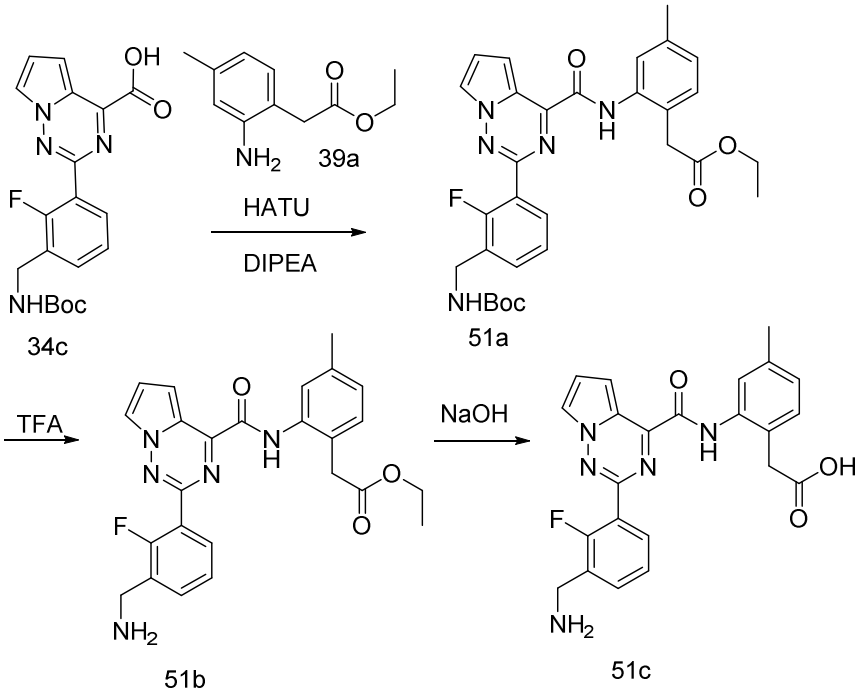
Se preparó el compuesto **50d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**) (0,65 g, 1,62 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,45 g, 2,42 mmol), K_2CO_3 (0,67 g, 4,85 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,17 g, 0,24 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50d**) (0,16 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 429,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**50e**)

Se preparó el compuesto **50e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50d**) (0,16 g, 0,373 mmol) en THF/MeOH (8 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,078 g, 1,867 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**50e**) (0,045 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,45 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na); MS (ES-): 399,3 (M-1), 435,3 (M+Cl). pureza HPLC: 98,50 %.

Esquema-51



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético (**51c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**51a**)

Se preparó el compuesto **51a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**) (0,1 g, 0,259 mmol) en DMF (3 mL) usando 2-(2-amino-4-metilfenil)acetato de etilo (**39a**) (118 mg, 0,611 mmol), DIPEA (0,136 mL, 0,776 mmol) y HATU (118 mg, 0,311 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**51a**) (0,1 g, 69 % de rendimiento) como una espuma anaranjada; ^{1}HRMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,26 - 8,17 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**51b**)

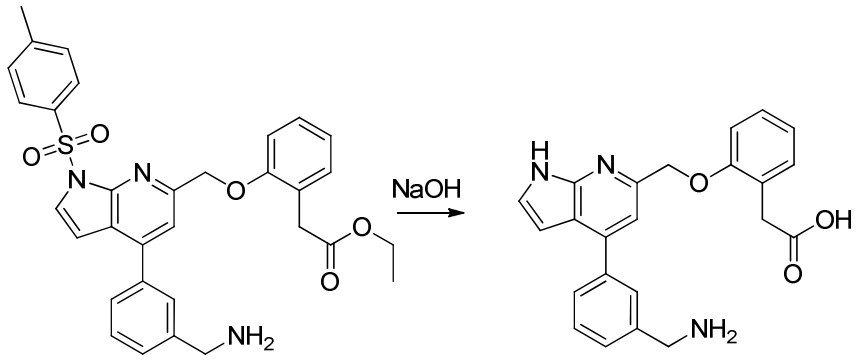
Se preparó el compuesto **51b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**51a**) (0,1 g, 0,178 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,137 mL, 1,78 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**51b**) (0,028 g, 34 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,52 – 8,32 (m, 5H), 7,75 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,69; MS (ES+): 462,3 (M+1), 484,3 (M+Na); MS (ES-): 460,4 (M-1), 496,4 (M+Cl); pureza HPLC 99,65%

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético (**51c**)

Se preparó el compuesto **51c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-

carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**51b**) (0,07 g, 0,152 mmol) en THF (4 mL) usando hidróxido de sodio (0,152 mL, 0,303 mmol, acuoso 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético (**51c**) (0,025 g, 38,0 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,52 – 8,31 (m, 4H), 7,81 – 7,67 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,59; MS (ES+): 434,3 (M+1), MS (ES-): 432,3 (M+Cl); pureza HPLC 97,76%.

Esquema-52

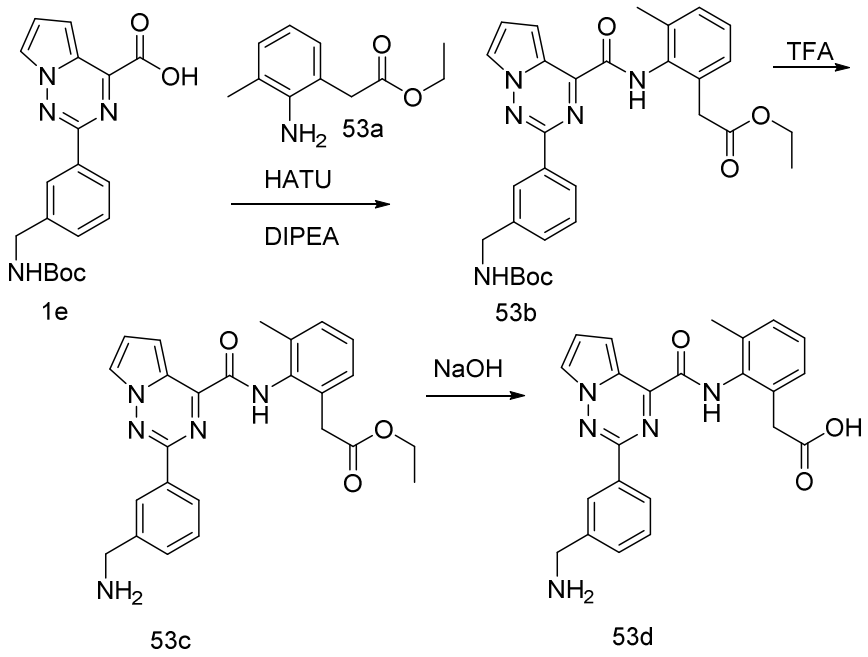


49e 52a

Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**52a**)

Se preparó el compuesto **52a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49e**) (0,04 g, 0,070 mmol) en THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (0,028 g, 0,702 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**52a**) (0,012 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dt, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,4 (M-1), 422,3 (M+Cl). pureza HPLC: 91,49%.

Esquema-53



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acético (**53d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**53b**)

Se preparó el compuesto **53b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**) (0,18 g, 0,489 mmol) en DMF (3 mL) usando 2-(2-amino-3-metilfenil)acetato de etilo (**53a**) (113 mg, 0,586 mmol, CAS # 1261751-05-6), DIPEA (0,256 mL, 1,466 mmol) y HATU (223 mg, 0,586 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**53b**) (0,21 g, 79 % de rendimiento) como una espuma anaranjada; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 4,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

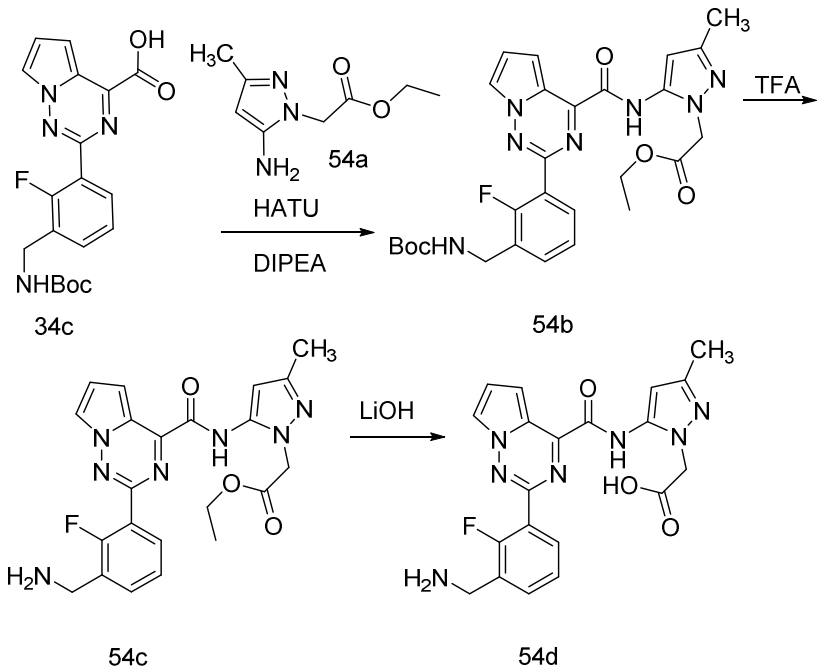
Paso-2: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**53c**)

Se preparó el compuesto **53c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**53b**) (200 mg, 0,368 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,283 mL, 3,68 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**53c**) (0,035 g, 22 % de rendimiento) como una sal de HCl; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,67 - 8,60 (m, 1H), 8,47 (s, 4H), 8,36 (dt, J = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,93 - 0,84 (m, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acético (**53d**)

Se preparó el compuesto **53d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**53c**) (0,12 g, 0,271 mmol) en THF (4 mL) usando hidróxido de sodio (0,135 mL, 0,271 mmol, acuoso 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metilfenil)acético (**53d**) (0,07 g, 0,168 mmol, 62,3 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,67 – 8,56 (m, 2H), 8,44 – 8,28 (m, 4H), 7,71 – 7,58 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 4H), 4,23 – 4,13 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). MS (ES+) 416,3 (M+1), MS (ES-) 414,4 (M-1); pureza HPLC 98,00%.

Esquema-54



Preparación de ácido 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acético (**54d**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**54b**)

Se preparó el compuesto **54b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**) (150 mg, 0,388 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(5-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**54a**) (75 mg, 0,388 mmol; CAS# 956440-82-7), DIPEA (0,203 mL, 1,165 mmol) y HATU (221 mg, 0,582 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DCM/metanol (1:0 hasta 19:1)], 2-(5-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**54b**) (0,19 g, 89 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,28 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,39; MS (ES+) 552,3 (M+1); (ES-) 550,4 (M-1).

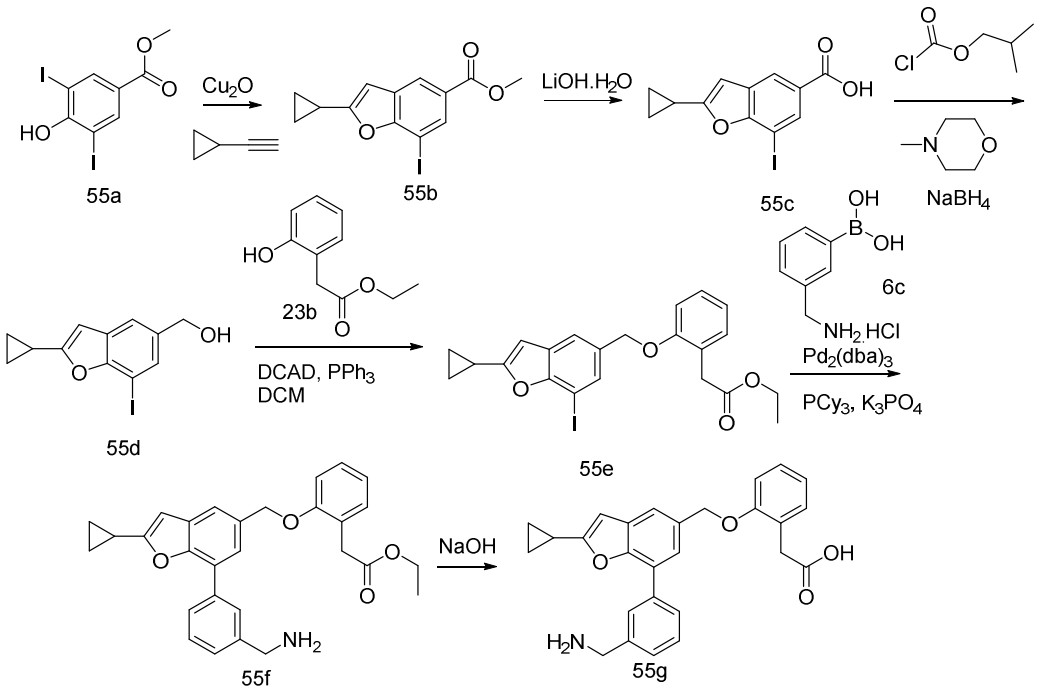
Paso-2: Preparación de 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**54c**)

Se preparó el compuesto **54c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(5-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**54b**) (0,18 g, 0,326 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (1,01 mL, 13,05 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DCM/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**54c**) (0,14 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,52 – 8,42 (m, 1H), 8,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 3H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,54; MS (ES+): 452,3 (M+1), 474,3 (M+Na); MS (ES-): 450,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acético (**54d**)

Se preparó el compuesto **54d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**54c**) (0,129 g, 0,286 mmol) en THF/MeOH (20 mL, 1:1) usando hidróxido de litio hidratado (73,4 mg, 1,714 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(5-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acético (**54d**) (47 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,80 (s, 3H), 8,49 – 8,39 (m, 1H), 8,16 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,15 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -115,10; MS (ES-): 422,4 (M-1).

Esquema-55



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**55g**)

Paso-1: Preparación de 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**55b**)

A una solución de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (3 g, 7,43 mmol, CAS # 3337-66-4) en piridina (10 mL) se agregó etinilciclopropano (0,49 g, 7,43 mmol, CAS# 6746-94-7) y óxido de cobre(I) (0,53 g, 3,71 mmol). La mezcla se desgasificó, se llenó con Ar, se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se calentó a 125 °C durante 3h en un recipiente sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl acuoso 1 N (4 x 100mL), agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%] para dar 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**55b**) (1,6 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 1,11 – 1,03 (m, 2H), 0,97 – 0,90 (m, 2H); MS (ES+): 365,1 (M+Na); (ES-): 341,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxílico (**55c**)

Se preparó el compuesto **55c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**55b**) (1,3 g, 3,80 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,32 g, 7,60 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxílico (**55c**) (1,19 g, 95 % de rendimiento) como un

sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,06 (dt, J = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 0,97 – 0,87 (m, 2H).

Paso-3: Preparación de (2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**55d**)

Se preparó el compuesto **55d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxílico (**55c**) (1,16 g, 3,54 mmol) usando N-metilmorfolina (0,47 mL, 4,2 mmol) en THF (50 mL), cloroformiato de isobutilo (0,56 mL, 4,24 mmol) y $NaBH_4$ (0,40 g, 10,61 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], (2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**55d**) (1,02 g, 92 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,09 – 0,98 (m, 2H), 0,93 – 0,85 (m, 2H); MS (ES+): 337,3 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55e**)

Se preparó el compuesto **55e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**55d**) (850 mg, 2,71 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (781 mg, 2,98 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (536 mg, 2,98 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 1093 mg, 2,98 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55e**) (800 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,23 – 2,05 (m, 1H), 1,14 – 0,98 (m, 5H), 0,96 – 0,83 (m, 3H); MS (ES+): 499,1 (M+Na); (ES-): 475,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55f**)

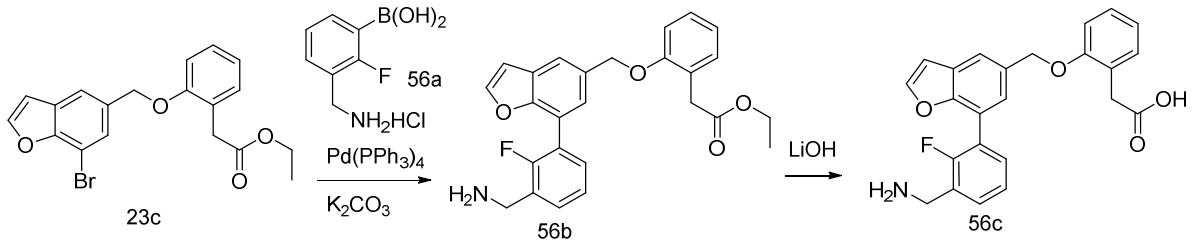
Se preparó el compuesto **55f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55e**) (250 mg, 0,53 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (148 mg, 0,787 mmol), fosfato de tripotasio (solución acuosa 3 M, 0,30 mL, 0,89 mmol), triciclohexilfosfina (44,2 mg, 0,16 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (48 mg,

0,052 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1, v/v) en hexano entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55f**) (120 mg, 32% de rendimiento) como base libre. Se purificaron 70 mg de base libre adicionalmente por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55f**) (25 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,95 (s, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,66 – 7,45 (m, 5H), 7,32 – 7,17 (m, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 5H), 0,96 – 0,90 (m, 2H); MS (ES+): 456,3 (M+1); (ES-): 490,3 (M+Cl).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**55g**)

Se preparó el compuesto **55g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55f**) (50 mg, 0,11 mmol) en MeOH/THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (21,9 mg, 0,55 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**55g**) (21 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,43 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 4H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,10 – 0,97 (m, 2H), 0,97 – 0,88 (m, 2H); MS (ES+): 428,3 (M+1); 450,4 (M+Na); (ES-): 426,4 (M-1), 462,3 (M+Cl).

Esquema-56



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**56c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**56b**)

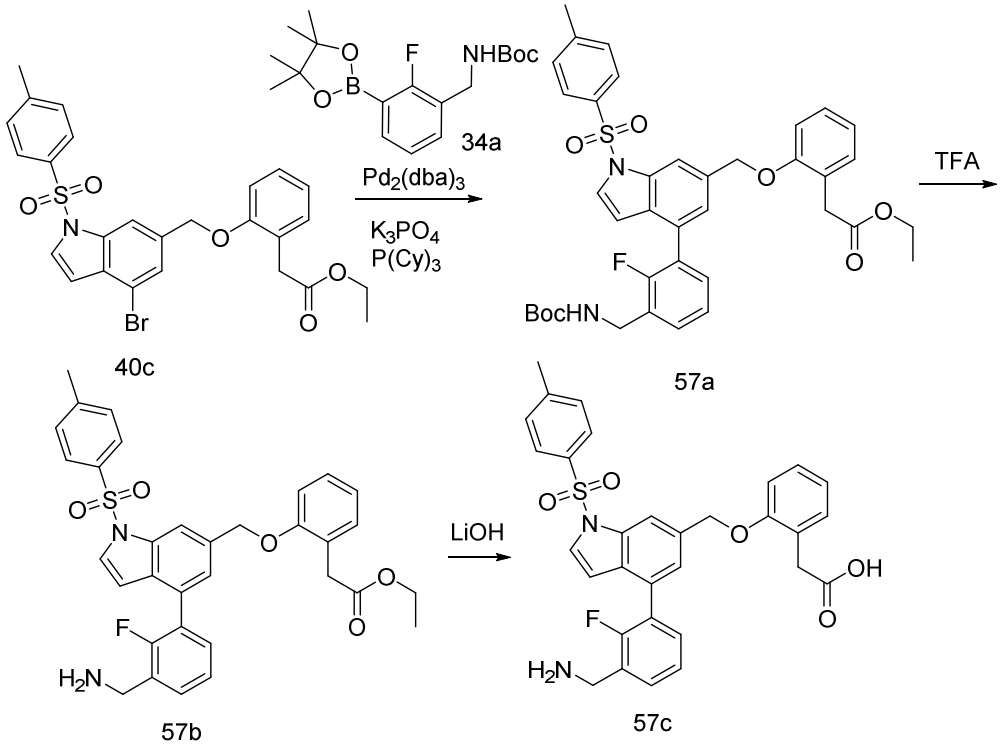
Se preparó el compuesto **56b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (250 mg, 0,64 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (198 mg, 0,96 mmol; CAS# 1072946-44-1), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (148 mg, 0,128 mmol), carbonato de potasio (266 mg, 1,93 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 150 °C durante 55 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1, v/v) en hexano entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**56b**) (125 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,52; MS (ES+): 434,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**56c**)

Se preparó el compuesto **56c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**56b**) (65 mg, 0,15 mmol) en MeOH/THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (25,2 mg, 0,60 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g),

eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**56c**) (26 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 – 8,08 (m, 1H, intercambiable por D_2O), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 406,3 (M+1); 428,3 (M+Na); (ES-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl).

Esquema-57



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**57c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57a**)

Se preparó el compuesto **57a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40c**) (500 mg, 0,92 mmol) en dioxano (5 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (0,49 g, 1,38 mmol), solución acuosa 3 M de fosfato de tripotasio (0,52 mL, 1,57 mmol), triciclohexilfosfina (78 mg, 0,277 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (80 mg, 0,09 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57a**) (0,36 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 709,4 (M+Na), MS (ES-): 685,4 (M-1), 721,5 (M+Cl).

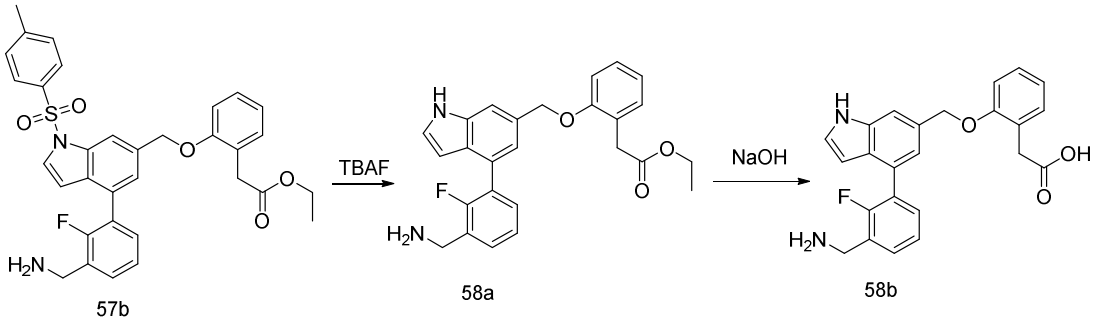
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57b**)

Se preparó el compuesto **57b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57a**) (0,35 g, 0,51 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,39 mL, 5,1 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57b**) (0,15 g, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 587,3 (M+1), MS (ES-): 621,4 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**57c**)

Se preparó el compuesto **57c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57b**) (100 mg, 0,17 mmol) en MeOH/THF (10 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (40 mg, 1,02 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**57c**) (0,02 g, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 3H), 8,13 (m, 2H), 8,00 – 7,86 (m, 3H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82 – 6,68 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,11 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,79; MS (ES+): 559,2 (M+1), 581,3 (M+Na); MS (ES-): 557,4 (M-1).

Esquema-58



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**58b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**58a**)

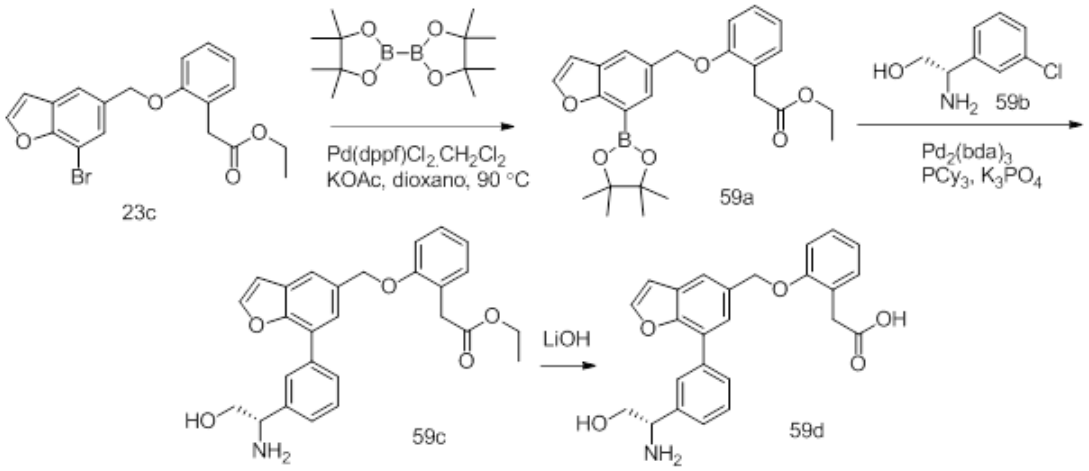
A una solución de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**57b**) (0,31 g, 0,53 mmol) en THF (5 mL) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1,38 g, 5,28 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en THF durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (60 mL), se lavó con agua (3x), salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**58a**) (0,12 g, 53 % de rendimiento) as a purple solid; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,52 (bs, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,80; MS (ES+): 433,3 (M+1), 455,3 (M+Na); MS (ES-): 467,3 (M+Cl). pureza HPLC: 92,85 %.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**58b**)

Se preparó el compuesto **58b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**58a**) (30 mg, 0,07 mmol) en MeOH/THF (5 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de sodio (10 mg, 0,28 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (4 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-

fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**58b**) (0,01 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1082 (bs, 1 H); 11,31 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,65; MS (ES$^+$) 405,3 (M+1), 427,2 (M+Na); MS (ES-): 439,3 (M+Cl). pureza HPLC: 94,55%.

Esquema-59



Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**59d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**)

A una solución desgasificada de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (8,9 g, 22,87 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,71 g, 34,3 mmol, CAS#: 73183-34-3) y acetato de potasio (6,73 g, 68,6 mmol) en dioxano anhidro (150 mL) se agregó Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (1,87 g, 2,29 mmol). La mezcla resultante se desgasificó, se llenó con Ar y se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%] para dar 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (9 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 2H), 7,10

(d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59c**)

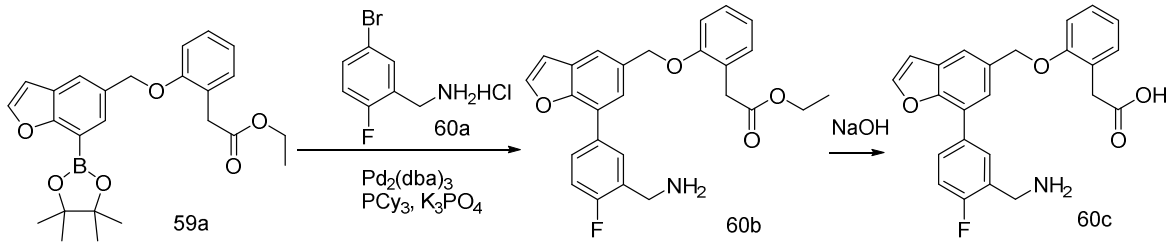
Se preparó el compuesto **59c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (450 mg, 1,03 mmol) en dioxano (6 mL) usando (*S*)-2-amino-2-(3-clorofenil)etanol (**59b**) (301 mg, 1,75 mmol; CAS# 663611-73-2), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,58 mL, 1,75 mmol), triciclohexilfosfina (87 mg, 0,31 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (S)- 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59c**) (253 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (dt, *J* = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 – 7,54 (m, 3H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 5,26 (s, 2H), 4,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 446,3 (M+1); 468,4 (M+Na); (ES-): 480,3 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**59d**)

Se preparó el compuesto **59d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59c**) (96 mg, 0,22 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (36 mg, 0,86 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**59d**) (65 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,59 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H),

7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,97 – 6,78 (m, 1H), 5,62 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 5,28 (s, 2H), 4,46 – 4,33 (m, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 418,3 (M+1); 440,3 (M+Na); (ES-): 416,4 (M-1), 452,3 (M+Cl).

Esquema-60



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**60c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**60b**)

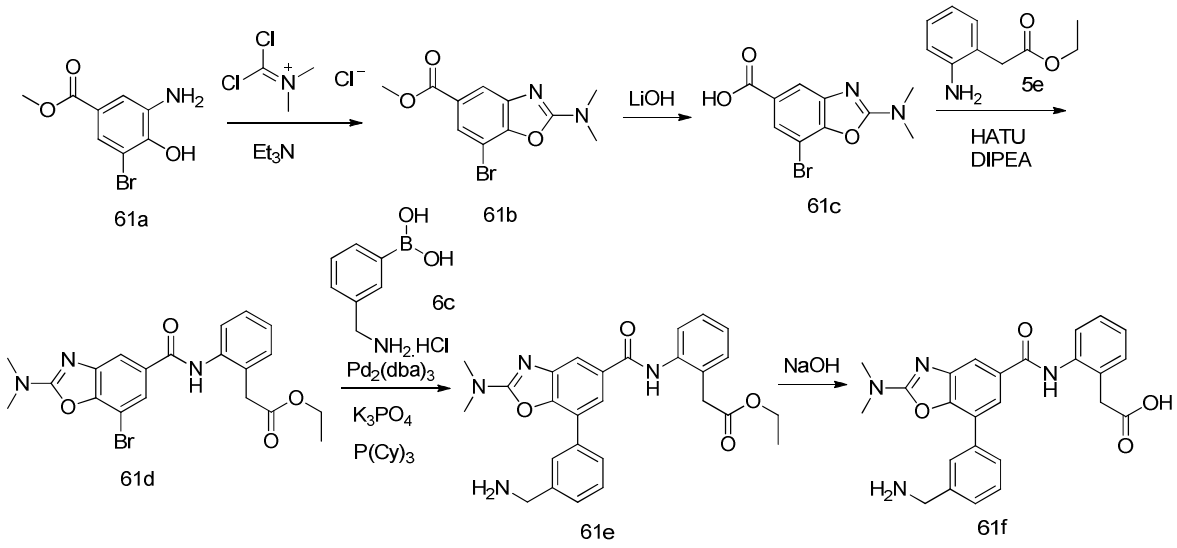
Se preparó el compuesto **60b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (300 mg, 0,69 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de (5-bromo-2-fluorofenil)metanamina (**60a**) (248 mg, 1,03 mmol, CAS# 202865-69-8), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,85 mL, 2,54 mmol), triciclohexilfosfina (58 mg, 0,21 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), EtOAc en hexano entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**60b**) (165 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,16 – 8,07 (m, 2H), 8,03 – 7,92 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,93; MS (ES+): 434,3 (M+1); 476,4 (M+Na); (ES-): 468,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**60c**)

Se preparó el compuesto **60c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**60b**) (65 mg, 0,15 mmol) en MeOH/THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (24 mg, 0,6 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**60c**) (36 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,18 – 8,10 (m, 2H), 8,05 – 7,96 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,03; MS (ES+): 406,3 (M+1); (ES-): 404,3 (M-1); 440,3 (M+Cl).

Esquema-61



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acético (**61f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (**61b**)

A una solución de 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**61a**) (0,2 g, 0,81 mmol; CAS# 260249-10-3) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de N-(diclorometilen)-N-metilmetanaminio (0,26 g, 1,63 mmol) y trietilamina (0,34 mL, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (**61b**) (0,22 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 6H); MS (ES+): 299,1 & 301,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxílico (**61c**)

Se preparó el compuesto **61c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (**61b**) (220 mg, 0,735 mmol) en MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,185 g, 4,41 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxílico (**61c**) (0,18 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 13,14 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 6H); MS (ES-): 283,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**61d**)

Se preparó el compuesto **61d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxílico (**61c**) (180 mg, 0,76 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (0,14 g, 0,76 mmol), HATU (0,29 g, 0,76 mmol) y DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**61d**) (0,17 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES-): 444,3 & 446,2 (M-1), 482,2 & 484,1 (M+Cl).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**61e**)

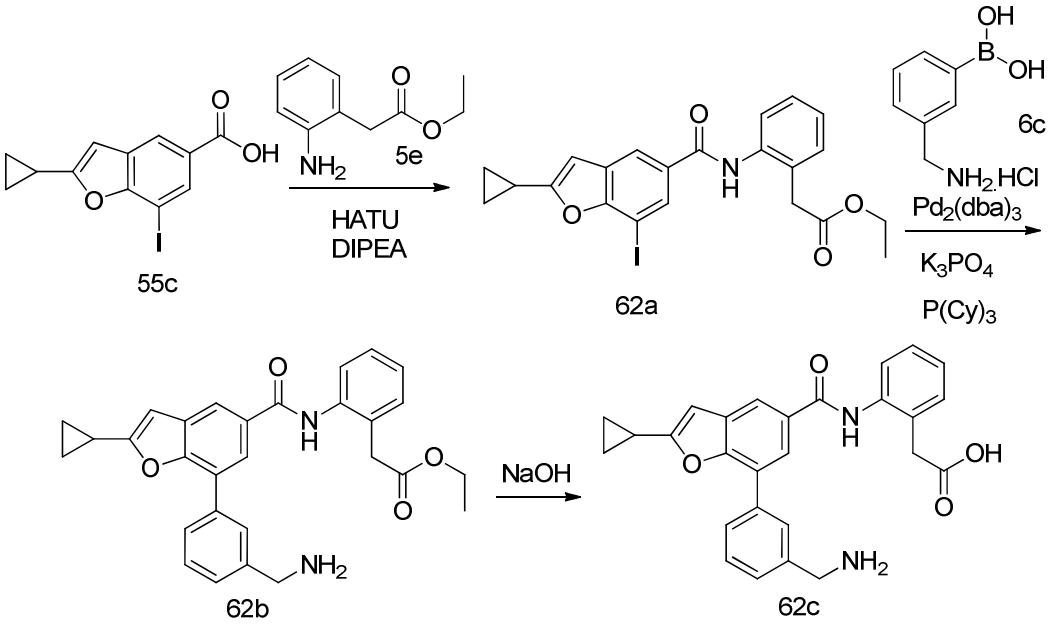
Se preparó el compuesto **61e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromo-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**61d**) (90 mg, 0,2 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (60 mg, 0,3 mmol), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,2 mL, 0,61 mmol), triciclohexilfosfina (20 mg, 0,06 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,06 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-

(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**61e**) (0,03 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 473,3 (M+1), MS (ES-): 471,4 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acético (**61f**)

Se preparó el compuesto **61f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**61e**) (20 mg, 0,04 mmol) en MeOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (7 mg, 0,17 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-(dimetilamino)benzo[d]oxazol-5-carboxamido)fenil)acético (**61f**) (0,01 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,3, 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 4,14 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,21 (s, 6H); MS (ES+): 445,3 (M+1), 467,3 (M+Na); MS (ES-): 443,3 (M-1), 439,3 (M+Cl). pureza HPLC: 98,13%.

Esquema-62



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**62c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**62a**)

Se preparó el compuesto **62a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxílico (**55c**) (185 mg, 0,56 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (121 mg, 0,68 mmol), HATU (257 mg, 0,68 mmol) y DIPEA (0,20 mL, 1,13 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**62a**) (145 mg, 53 % de rendimiento) como un semisólido; MS (ES+): 490,2 (M+1); 512,2 (M+Na); (ES-): 488,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**62b**)

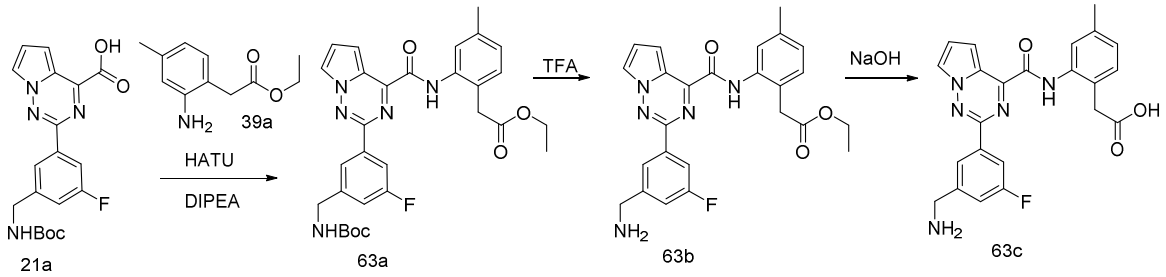
Se preparó el compuesto **62b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**62a**) (160 mg, 0,33 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (92 mg, 0,49 mmol), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,40 mL, 1,21 mmol), triciclohexilfosfina (28 mg, 0,098 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,033 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**62b**) (86 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,44 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,15 – 8,11 (m, 1H), 8,11 – 8,07 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 2H), 1,03 – 0,93 (m, 5H); MS (ES+): 469,3 (M+1); (ES-): 503,4 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**62c**)

Se preparó el compuesto **62c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**62b**) (53 mg, 0,11 mmol) en MeOH/THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (18 mg, 0,45 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(7-

(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**62c**) (15 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,17 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,41 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,22 (td, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 1,11 – 1,01 (m, 2H), 1,01 – 0,92 (m, 2H); MS (ES+): 441,3 (M+1); 463,3 (M+Na); (ES-): 439,4 (M-1); pureza HPLC: 98,99%.

Esquema-63



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético (**63c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**63a**)

Se preparó el compuesto **63a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**21a**) (0,15 g, 0,388 mmol) en DMF (3 mL) usando 2-(2-amino-4-metilfenil)acetato de etilo (**39a**) (90 mg, 0,466 mmol), DIPEA (0,20 mL, 1,165 mmol) y HATU (0,177 g, 0,466 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**63a**) (0,17 g, 78 % de rendimiento) como una espuma anaranjada; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 3H), 7,33 – 7,19 (m, 3H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,24; MS (ES+): 562,4 (M+1), 584,3 (M+Na), (ES-): 560,5 (M-1).

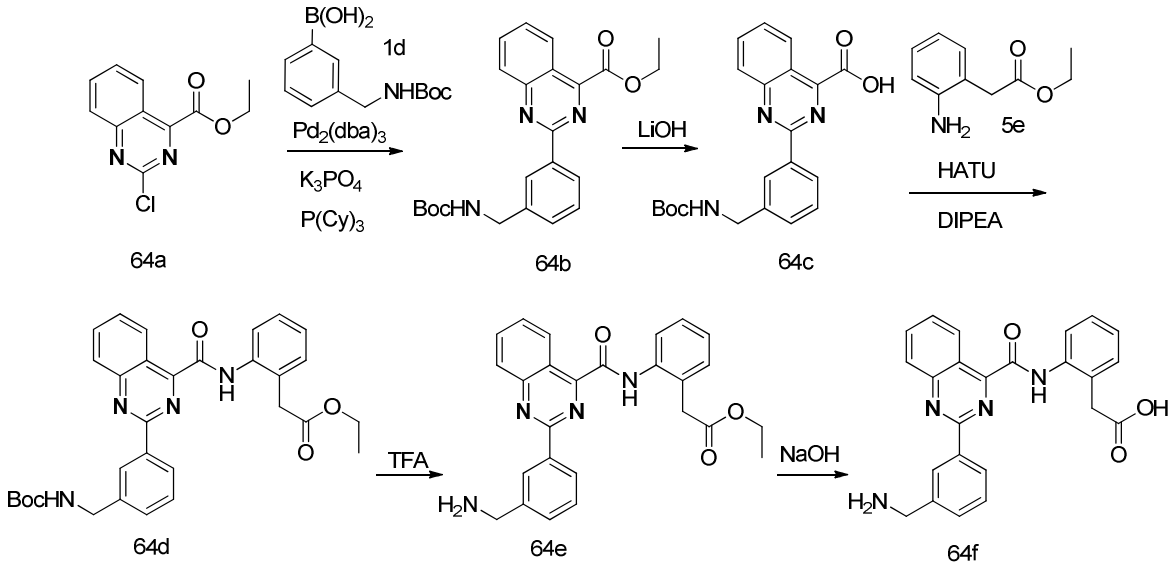
Paso-2: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**63b**)

Se preparó el compuesto **63b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**63a**) (0,17 g, 0,303 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,02 mL, 0,30 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de etilo (**63b**) (0,036 g, 26 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,58 – 8,47 (m, 1H), 8,45 – 8,34 (m, 2H), 8,27 (s, 3H), 7,63 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,48; MS (ES+): 462,3 (M+1); MS (ES-): 496,3 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético ácido (**63c**)

Se preparó el compuesto **63c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de etilo 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acetato de (**63b**) (0,08 g, 0,173 mmol) en THF (2 mL) usando hidróxido de sodio (0,173 mL, 0,347 mmol, acuoso 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)-4-metilfenil)acético ácido (**63c**) (0,026 g, 35 % de rendimiento) como una sal de HCl; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,51 – 8,35 (m, 6H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,08; MS (ES+) 434,3 (M+1); MS (ES-) 432,4 (M-1); pureza HPLC: 94,02%.

Esquema-64



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acético (**64f**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxilato de etilo (**64b**)

Se preparó el compuesto **64b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-cloroquinazolin-4-carboxilato de etilo (**64a**) (0,4 g, 1,69 mmol; CAS# 1092352-52-7) en dioxano (5 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (0,64 g, 2,54 mmol), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,96 mL, 2,87 mmol), triciclohexilfosfina 100 mg, 0,34 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0,09 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxilato de etilo (**64b**) (0,6 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 430,3 (M+Na), MS (ES-): 406,4 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxílico (**64c**)

Se preparó el compuesto **64c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxilato de etilo (**64b**) (0,6 g, 1,47 mmol) en THF/MeOH (5 mL) usando hidróxido de litio (0,35 g, 14,73 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que

contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxílico (**64c**) (0,44 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,56 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H); MS (ES-): 378,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**64d**)

Se preparó el compuesto **64d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxílico (**64c**) (0,2 g, 0,53 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (0,11 g, 0,63 mmol), DIPEA (0,18 mL, 1,05 mmol) y HATU (0,24 g, 0,63 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**64d**) (0,26 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 541,4 (M-1); MS (ES-): 539,5 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**64e**)

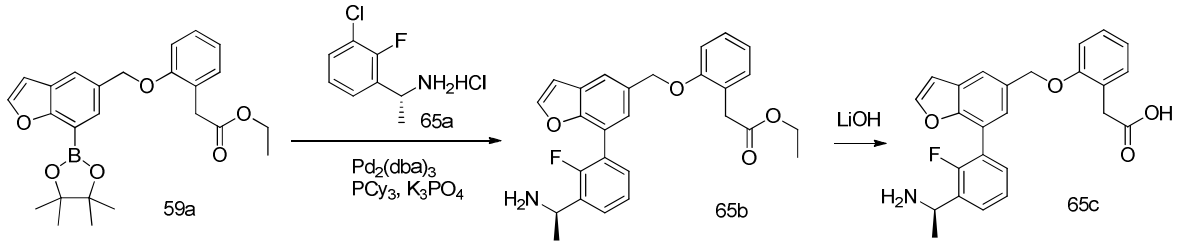
Se preparó el compuesto **64e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**64d**) (0,13 g, 0,24 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,19 mL, 2,41 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**64e**) (0,1 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 441,4 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acético (**64f**)

Se preparó el compuesto **64f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**64e**) (100 mg, 0,227 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de NaOH ((0,036 g, 0,908 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN

en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-40%], ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)fenil)quinazolin-4-carboxamido)fenil)acético (**64f**) (0,042 g, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 9,07 – 8,94 (m, 1H), 8,82 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,24 – 8,08 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H); MS (ES+): 413,2 (M+1); MS (ES-): 411,3 (M-1). pureza HPLC: 96,86%.

Esquema-65



Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**65c**)

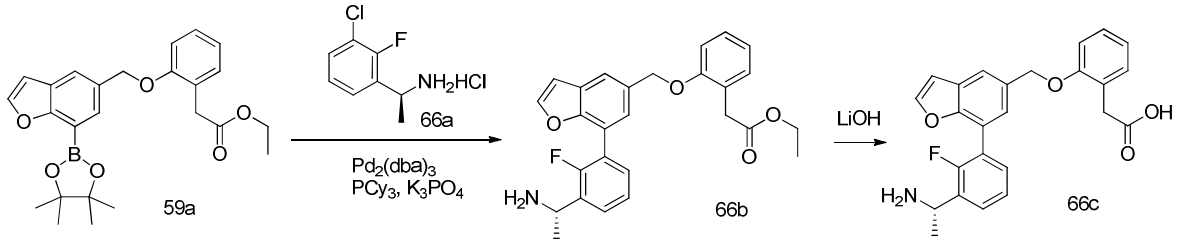
Paso-1: Preparación de (R)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**65b**)

Se preparó el compuesto **65b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (300 mg, 0,69 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**65a**) (289 mg, 1,38 mmol, CAS# 1253792-97-0), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,92 mL, 2,75 mmol), triciclohexilfosfina (58 mg, 0,21 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 130 °C durante 30 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), EtOAc en hexano entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (R)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**65b**) (256 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,66 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,79 – 4,62 (m, 1H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,3 (M+1); (ES-): 482,4 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**65c**)

Se preparó el compuesto **65c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de (R)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**65b**) (58 mg, 0,13 mmol) en MeOH/THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (21,76 mg, 0,52 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**65c**) (17 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,68 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,73 (m, 2H), 7,71 – 7,61 (m, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,76; MS (ES+): 420,3 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1); 454,3 (M+Cl).

Esquema-66



Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**66c**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66b**)

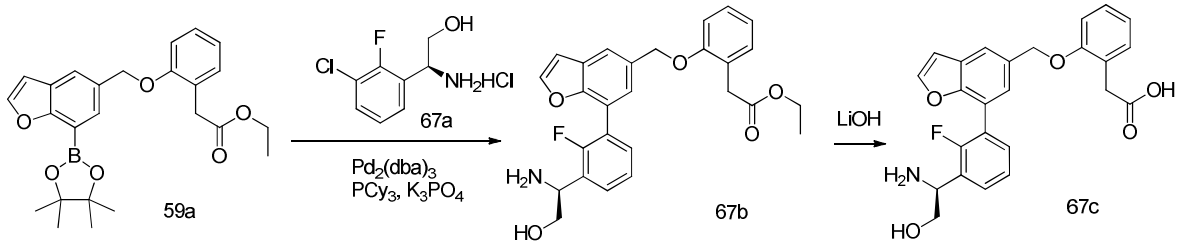
Se preparó el compuesto **66b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (300 mg, 0,69 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**66a**) (253 mg, 1,20 mmol, CAS# 1313593-59-7), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,92 mL, 2,75 mmol), triciclohexilfosfina (58 mg, 0,21 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 130 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con

ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (S)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66b**) (130 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,69 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,70 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,02; MS (ES+): 448,3 (M+1); (ES-): 482,3 (M+Cl); pureza HPLC: 98,77%.

Paso-2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**66c**)

Se preparó el compuesto **66c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66b**) (72 mg, 0,16 mmol) en MeOH/THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (27 mg, 0,64 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**66c**) (26 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,72 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,75; MS (ES+): 420,3 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1), 454,3 (M+Cl); pureza HPLC: 99,82%.

Esquema-67



Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**67c**)

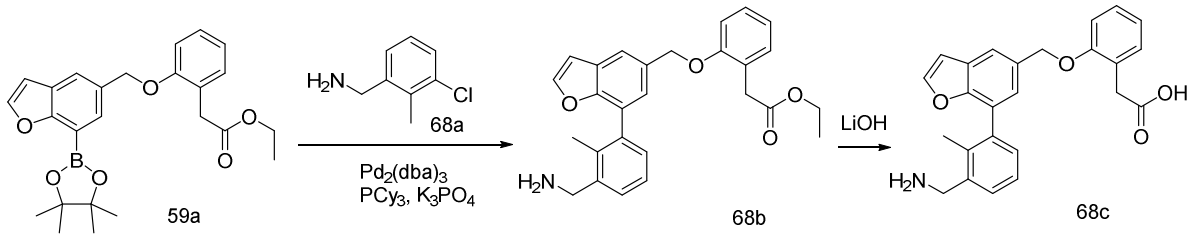
Paso-1: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67b**)

Se preparó el compuesto **67b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (316 mg, 0,72 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de (S)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol (**67a**) (327 mg, 1,45 mmol, CAS# 1391506-22-1), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,41 mL, 1,23 mmol), triciclohexilfosfina (61 mg, 0,22 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (S)- 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67b**) (142 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,67 (td, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 5,2 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 5,24 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,52; MS (ES+): 464,3 (M+1); 486,3 (M+Na); (ES-): 498,3 (M+Cl); pureza HPLC: 98,65%.

Paso-2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**67c**)

Se preparó el compuesto **67c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67b**) (65 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (24 mg, 0,56 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**67c**) (31 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,76 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 5,67 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 5,27 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 – 3,71 (m, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,34; MS (ES^+) 436,3 (M+1); (ES-), 434,3 (M-1); 470,3 (M+Cl); pureza HPLC: 99,26%.

Esquema-68



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**68c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**68b**)

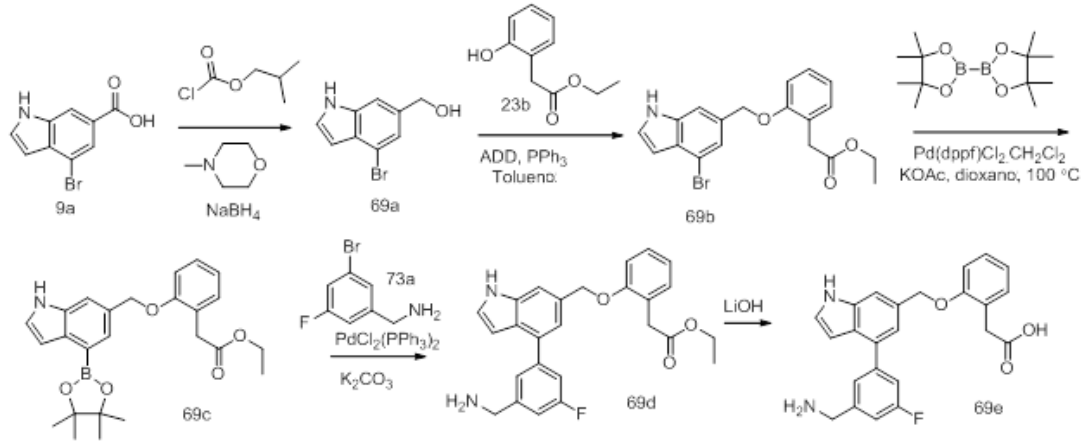
Se preparó el compuesto **68b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (315 mg, 0,72 mmol) en dioxano (5 mL) usando (3-cloro-2-metilfenil)metanamina (**68a**) (225 mg, 1,44 mmol, CAS# 226565-61-3), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,41 mL, 1,23 mmol), triciclohexilfosfina (61 mg, 0,22 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 130 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**68b**) (188 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,4 (M+1); 452,3 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**68c**)

Se preparó el compuesto **68c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**68b**) (55 mg, 0,13 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (22 mg, 0,51 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**68c**) (23 mg, 45 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na); (ES-): 400,4 (M-1), 436,4 (M+Cl).

Esquema-69



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**69e**)

Paso-1: Preparación de (4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (**69a**)

Se preparó el compuesto **69a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (**9a**) (10 g, 41,7 mmol) en THF (100 mL), usando N-metilmorfolina (5,50 mL, 50,0 mmol), cloroformiato de isobutilo (6,56 mL, 50,0 mmol) y $NaBH_4$ (4,73 g, 125 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], (4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (**69a**) (6,1 g, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,41 (s, 1H), 7,42 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69b**)

Se preparó el compuesto **69b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (**69a**) (3 g, 13,27 mmol) en tolueno (50 mL) usando trifenilfosfina (4,52 g, 17,25 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (3,11 g, 17,25 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (ADD, 4,35 g, 17,25 mmol) en tolueno (50 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la

purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (48 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-10% durante 40 min, luego 10%-50%], 2-(2-((4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69b**) (1,3 g, 25 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,54 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69c**)

Se preparó el compuesto **69c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69b**) (1,3 g, 3,35 mmol) en dioxano anhidro (20 mL), usando bis(pinacolato)diboro (1,28 g, 5,02 mmol), acetato de potasio (0,986 g, 10,04 mmol), Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,41 g, 0,50 mmol) y calentando bajo una atmósfera de argón a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69c**) (0,98 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES^+) 458,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69d**)

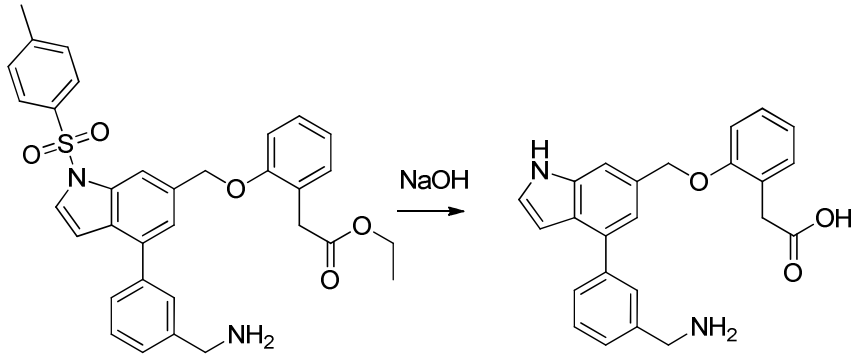
Se preparó el compuesto **69d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69c**) (0,98 g, 2,25 mmol) en dioxano (7 mL) usando (3-bromo-5-fluorofenil)metanamina (**73a**) (0,20 mL, 1,50 mmol), una solución de carbonato de potasio (0,52 g, 3,75 mmol) en agua (0,7 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,16 g, 0,23 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69d**) (0,19 g, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94

(q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,87; MS (ES^+) 433,2 (M+1); MS (ES-) 431,3 (M-1). HPLC: 97,87 %.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**69e**)

Se preparó el compuesto **69e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69d**) (0,15 g, 0,35 mmol) en MeOH/THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (73 mg, 1,73 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**69e**) (0,02 g, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,41 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 3H), 7,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,58 (s, 2H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,73; MS (ES^+) 405,1 (M+1). pureza HPLC: 95,81 %.

Esquema-70



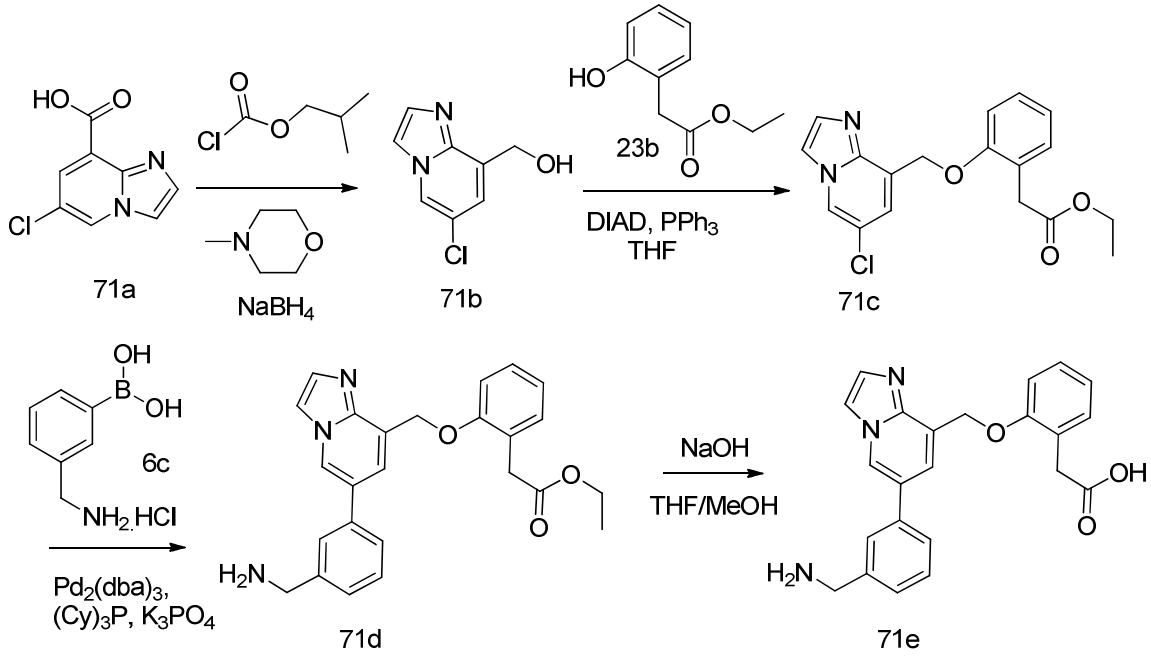
40d 70a

Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**70a**)

Se preparó el compuesto **70a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40d**) (0,08 g, 0,141 mmol) en MeOH/THF (5 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de sodio (56 mg, 1,41 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**70a**) (0,021 g, 39 % de rendimiento)

como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,34 (s, 4H), 7,82 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 387,3 (M+1); MS (ES-): 421,4 (M+Cl).

Esquema-71



Preparación de ácido 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acético (**71e**)

Paso-1: Preparación de (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol (**71b**)

Se preparó el compuesto **71b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico (**71a**) (1,0 g, 5,09 mmol; CAS# 155735-02-7) usando N-metilmorfolina (0,615 mL, 5,60 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo (0,735 mL, 5,60 mmol) y $NaBH_4$ (0,289 g, 7,63 mmol) en agua. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-100%], (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol (**71b**) (0,401 g, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 - 8,73 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 5,54 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 4,84 (s, 2H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71c**)

Se preparó el compuesto **71c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol (**71b**) (0,4 g, 2,19 mmol) en THF (25 mL) usando trifenilfosfina (0,747 g, 2,85 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,513 g, 2,85 mmol) y DIAD (0,554 mL, 2,85 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], 2-(2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71c**) (0,66 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 367,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71d**)

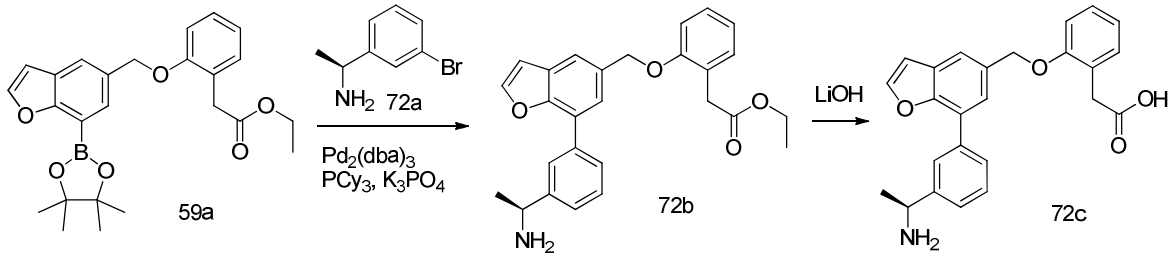
Se preparó el compuesto **71d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71c**) (0,65 g, 1,89 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,530 g, 2,83 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 1,885 mL, 5,66 mmol), triciclohexilfosfina (0,159 g, 0,566 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,173 g, 0,189 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%], 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71d**) (0,151 g, 19 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 – 9,35 (m, 1H), 8,64 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 – 8,26 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,90 – 7,76 (m, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,38 – 7,18 (m, 3H), 7,05 – 6,93 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,21 – 4,03 (m, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); MS (ES-): 450,4 (M+Cl); pureza HPLC: 97,21%.Análisis Calculado para: $C_{25}H_{25}N_3O_3 \cdot 3H_2O \cdot 2HCl$: C, 55,35; H, 6,13; Cl, 13,07; N, 7,75; Encontrado: C, 55,41; H, 5,96; Cl, 13,01; N, 7,79

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acético (**71e**)

Se preparó el compuesto **71e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((6-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**71d**) (0,040 g, 0,096 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,193 mL, 0,385 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((6-(3-

(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)fenil)acético (**71e**) (0,026 g, 70 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1H), 8,62 (s, 3H, intercambiable por D_2O, 2H), 8,45 – 8,39 (m, 1H), 8,33 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 1H), 7,64 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,40 – 7,16 (m, 3H,), 7,04 – 6,94 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,20 – 4,02 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,4 (M-1); 422,3 (M+Cl); Análisis calculado para: $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot 2{,}0H_2O \cdot 2{,}0HCl$: C, 55,65; H, 5,48; N, 8,47; Encontrado: C, 55,53; H, 5,71; N, 8,15.

Esquema-72



Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**72c**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**72b**)

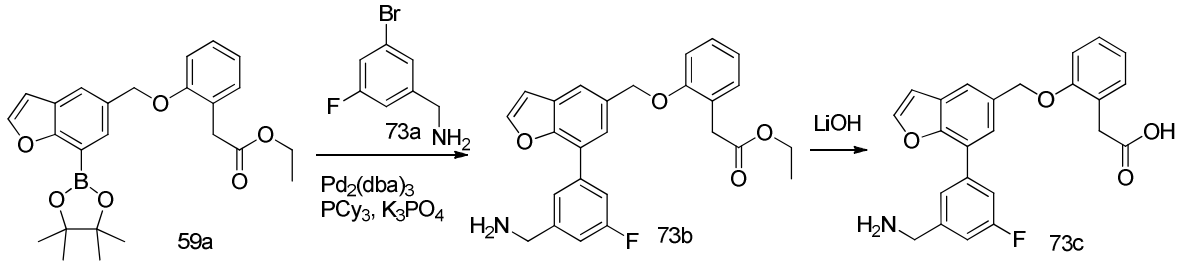
Se preparó el compuesto **72b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (450 mg, 1,03 mmol) en dioxano (6 mL) usando (*S*)-1-(3-bromofenil)etanamina (**72a**) (351 mg, 1,75 mmol; CAS# 139305-96-7), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,58 mL, 1,75 mmol), triciclohexilfosfina (87 mg, 0,31 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**72b**) (312 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,50 (q, J = 6,7 Hz, 1H),

3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); (ES-): 464,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**72c**)

Se preparó el compuesto **72c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de (S)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**72b**) (145 mg, 0,34 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (57 mg, 1,35 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**72c**) (114 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,66 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,57 – 4,41 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 424,3 (M+Na); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Esquema-73



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**73c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**73b**)

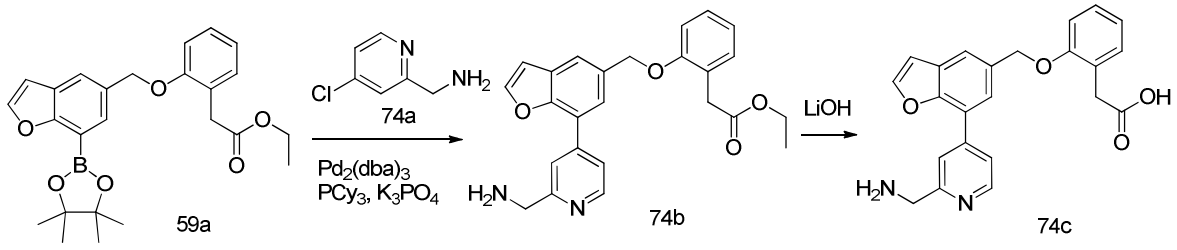
Se preparó el compuesto **73b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (400 mg, 0,92 mmol) en dioxano (5 mL) usando (3-bromo-5-fluorofenil)metanamina (**73a**) (374 mg, 1,83 mmol; CAS# 1094555-68-6), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,52 mL, 1,56 mmol), triciclohexilfosfina (77 mg, 0,28 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90

min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**73b**) (223 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 434,3 (M+1); (ES-): 468,3 (M+Cl);

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**73c**)

Se preparó el compuesto **73c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**73b**) (89 mg, 0,21 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (35 mg, 0,82 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**73c**) (64 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,59 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,57; MS (ES+): 406,3 (M+1); (ES-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl).

Esquema-74



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**74c**)

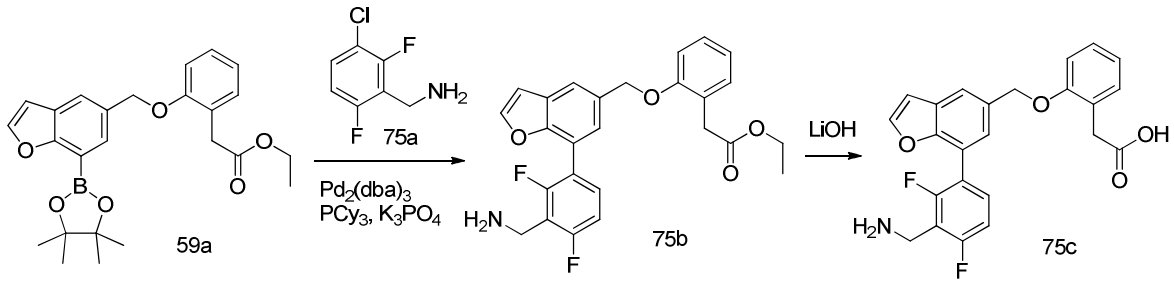
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74b**)

Se preparó el compuesto **74b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (300 mg, 0,69 mmol) en dioxano (3 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (196 mg, 1,38 mmol; CAS# 180748-30-5), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,39 mL, 1,169 mmol), triciclohexilfosfina (58 mg, 0,21 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (63 mg, 0,069 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74b**) (98 mg, 34% de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,34 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na); (ES-): 451,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**74c**)

Se preparó el compuesto **74c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74b**) (66 mg, 0,16 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (27 mg, 0,63 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**74c**) (36 mg, 59 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 – 8,70 (m, 4H, intercambiable por D_2O), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 5,6, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,16 – 7,04 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 489,3 (M+1); 411,3 (M+Na); (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Esquema-75



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**75c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**)

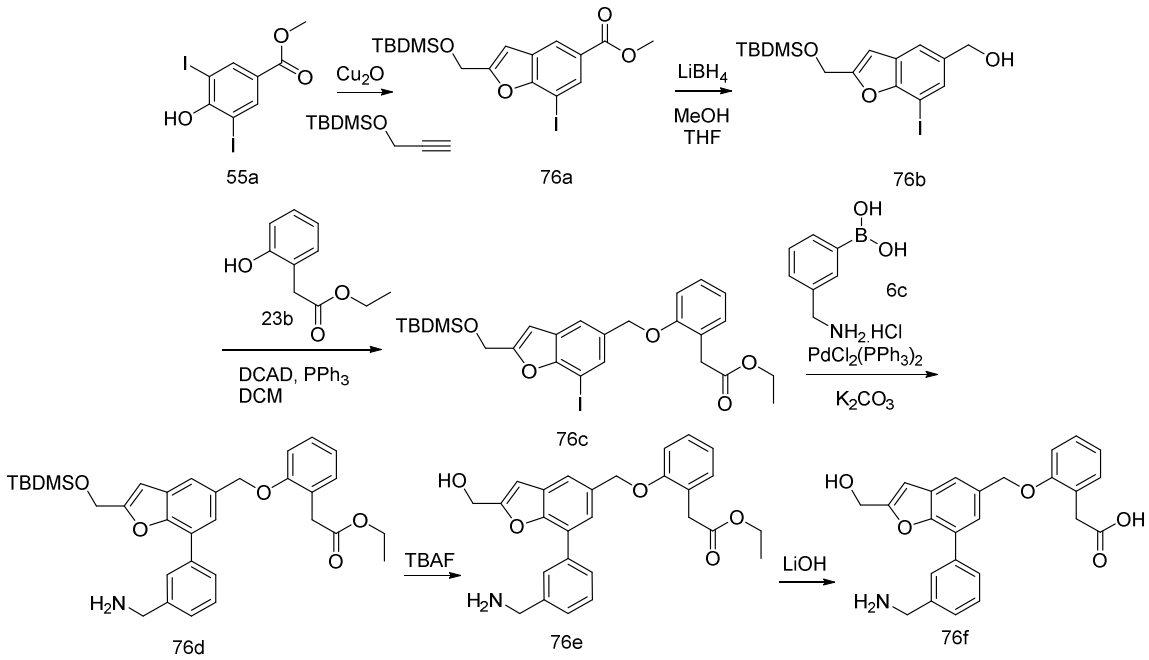
Se preparó el compuesto **75b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (400 mg, 0,917 mmol) en dioxano (6 mL) usando (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanamina (**75a**) (244 mg, 1,38 mmol; CAS# 261762-46-3), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,52 mL, 1,56 mmol), triciclohexilfosfina (77 mg, 0,28 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**) (96,8 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 6,97 – 6,88 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,50, -113,05; MS (ES+): 452,3 (M+1); (ES-): 486,3(M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**75c**)

Se preparó el compuesto **75c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**) (130 mg, 0,29 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (36 mg, 0,86 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-

(aminometil)-2,4-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**75c**) (79 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,64, -112,92; MS (ES+): 424,3 (M+1); 446,3 (M+Na); (ES-): 422,3 (M-1), 458,3 (M+Cl).

Esquema-76



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**76f**)

Paso-1: Preparación de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**76a**)

Se preparó el compuesto **76a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (5 g, 12,38 mmol) en piridina (10 mL) usando *tert*-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano (2,11 g, 12,38 mmol; CAS# 76782-82-6) y óxido de cobre(I) (0,89 g, 6,19 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**76a**) (3,2 g, 58 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); MS (ES+): 469,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de (2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**76b**)

A una solución de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**76a**) (12 g, 26,9 mmol) en THF (150 mL) a -78 °C se agregó $LiBH_4$ (26,9 mL, 53,8 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (2,2 mL, 53,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar (2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**76b**) (10,4 g, 92 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* = 5,8, 1,2 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,81 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); MS (ES+): 441,2 (M+Na); (ES-): 417,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**)

Se preparó el compuesto **76c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**76b**) (2,6 g, 6,22 mmol) en DCM (50 mL) usando trifenilfosfina (1,79 g, 6,84 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,23 g, 6,84 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 2,51 g, 6,84 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**) (2,86 g, 79 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76d**)

Se preparó el compuesto **76d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**) (1,2 g, 2,07 mmol) en dioxano (20 mL) usando

clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,58 g, 3,10 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,86 g, 6,20 mmol) en agua (4 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,218 g, 0,310 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1, v/v) en hexano entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76d**) (1,01 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 560,4 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76e**)

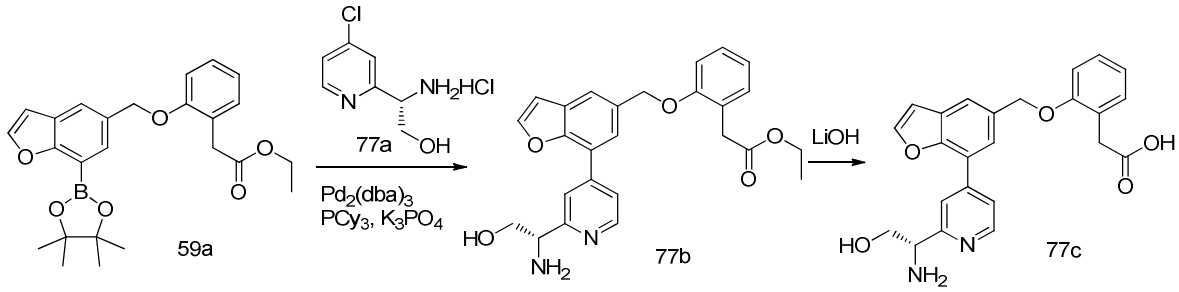
A una solución de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76d**) (175 mg, 0,31 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se agregó TBAF (102 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 1h y se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76e**) (70 mg, 50 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 3H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 5,23 (s, 2H), 4,61 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 446,3 (M+1); 468,3 (M+Na); (ES-): 480,4 (M+Cl).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**76f**)

Se preparó el compuesto **76f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76e**) (700 mg, 1,57 mmol) en MeOH/THF (30 mL) usando

una solución de hidróxido de litio monohidrato (165 mg, 3,93 mmol) en agua (3,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**76f**) (455 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,61 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,02 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,66 – 5,49 (m, 1H, intercambiable por D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,62 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 418,3 (M+1); (ES-): 416,3 (M-1), 452,3 (M+Cl).

Esquema-77



Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**77c**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**77b**)

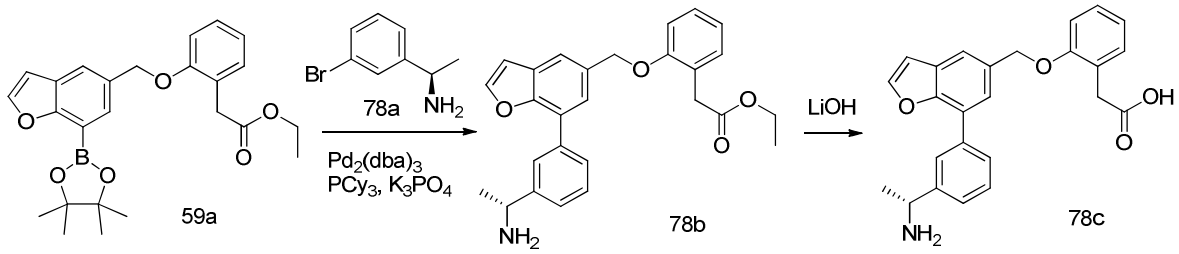
Se preparó el compuesto **77b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (400 mg, 0,917 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de (S)-2-amino-2-(4-cloropiridin-2-il)etanol (**77a**) (288 mg, 1,38 mmol; CAS# 1213411-99-4), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 1,13 mL, 3,39 mmol), triciclohexilfosfina (77 mg, 0,28 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (S)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**77b**) (215 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco;

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 5,4 Hz, 3H, intercambiable por D_2O), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,3 (M+1); 469,3 (M+Na); (ES-): 481,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**77c**)

Se preparó el compuesto **77c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de (S)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**77b**) (88 mg, 0,20 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (25 mg, 0,59 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-hidroxietil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**77c**) (31 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,63 – 8,41 (m, 3H, intercambiable por D_2O), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 419,3 (M+1); 441,3 (M+Na); (ES-): 417,3 (M-1), 453,3 (M+Cl).

Esquema-78



Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**78c**)

Paso-1: Preparación de (R)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**78b**)

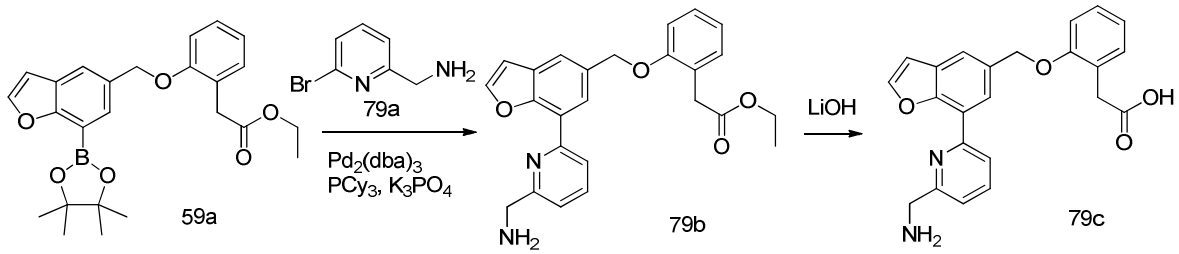
Se preparó el compuesto **78b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (450 mg, 1,03 mmol) en dioxano (6 mL) usando (R)-1-

(3-bromofenil)etanamina (**78a**) (351 mg, 1,75 mmol; CAS# 176707-77-0), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,58 mL, 1,75 mmol), triciclohexilfosfina (87 mg, 0,31 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (R)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**78b**) (300 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 3H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,57 – 4,43 (m, 1H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); 452,3 (M+Na); (ES-): 464,4 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**78c**)

Se preparó el compuesto **78c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de (R)- 2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**78b**) (156 mg, 0,36 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (46 mg, 1,09 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(1-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**78c**) (108 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,62 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,50 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Esquema-79



Preparación de ácido 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**79c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79b**)

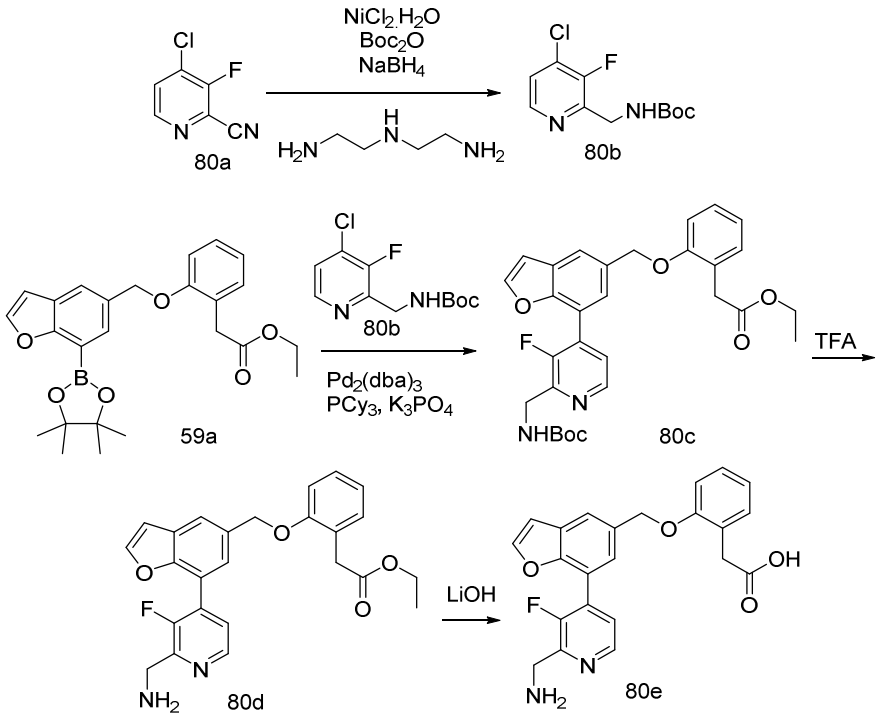
Se preparó el compuesto **79b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (450 mg, 1,03 mmol) en dioxano (6 mL) usando (6-bromopiridin-2-il)metanamina (**79a**) (289 mg, 1,55 mmol; CAS# 188637-63-0), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,58 mL, 1,75 mmol), triciclohexilfosfina (87 mg, 0,31 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79b**) (146 mg, 34 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,30 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); 439,3 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**79c**)

Se preparó el compuesto **79c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79b**) (66 mg, 0,16 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (20 mg, 0,48 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g),

eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(6-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**79c**) (36 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,35 – 4,28 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); (ES-): 387,3,3 (M-1); 423,3 (M+Cl).

Esquema-80



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**80e**)

Paso-1: Preparación de ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**80b**)

A una solución de 4-cloro-3-fluoropicolinonitrilo (**80a**) (0,26 g, 1,661 mmol; CAS# 1155847-43-0) en metanol (15 mL) se agregó anhídrido BOC (0,54 g, 2,49 mmol), cloruro de níquel(II) hidratado (0,025 g, 0,17 mmol). A la mezcla de reacción se agregó borohidruro de sodio (0,19 g, 4,98 mmol) durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,9 mL, 8,30 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se particionó entre agua (60 mL) y EtOAc (60 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con EtOAc en hexanos 0 hasta 60%] para dar ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**80b**)(0,26 g, 60 % de rendimiento) como un sólido cristalino.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80c**)

Se preparó el compuesto **80c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (243 mg, 0,56 mmol) en dioxano (6 mL) usando ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**80b**) (145 mg, 0,56 mmol), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,32 mL, 0,95 mmol), triciclohexilfosfina (47 mg, 0,17 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (51 mg, 0,056 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80c**) (185 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,00 – 0,92 (m, 3H); MS (ES+): 535,4 (M+1); 557,4 (M+Na); (ES-): 534,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80d**)

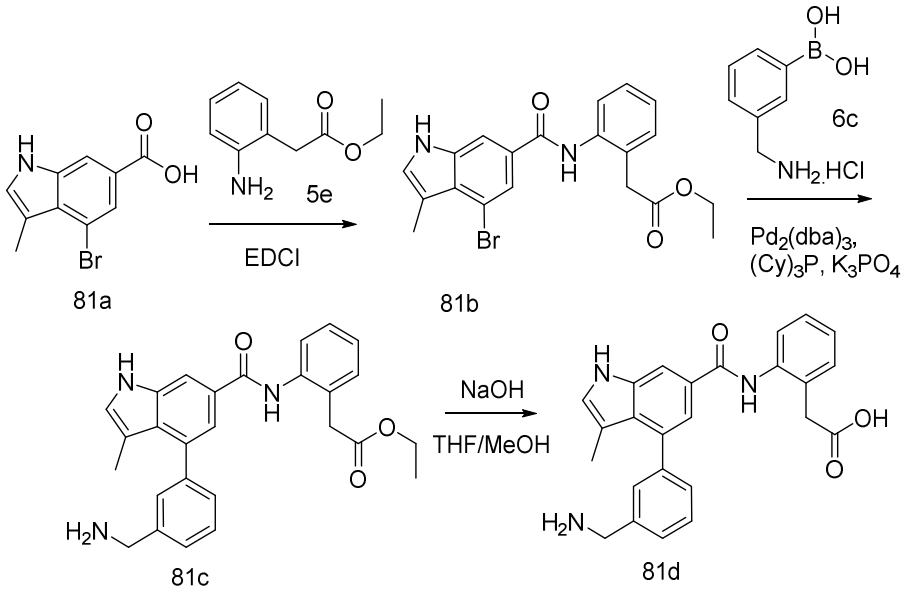
Se preparó el compuesto **80d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80c**) (182 mg, 0,34 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,26 mL, 3,40 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por columna en fase reversa purificación [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80d**) (136 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,16 – 7,09

(m, 2H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,52; MS (ES+): 435,3 (M+1); (ES-): 469,3 (M+Cl).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**80e**)

Se preparó el compuesto **80e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80d**) (61 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (18 mg, 0,42 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**80e**) (32 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 – 8,58 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,39 – 4,33 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,34; MS (ES+): 407,2 (M+1); 429,2 (M+Na); (ES-): 405,3 (M-1); 441,3 (M+Cl).

Esquema-81



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**81d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**81b**)

Se preparó el compuesto **81b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxílico (**81a**) (0,3 g, 1,18 mmol; CAS# 1360890-98-7) en metanol (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (233 mg, 1,30 mmol) y EDCI.HCl (272 mg, 1,42 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-(4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**81b**) (0,11 g, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; MS (ES+): 437,1 & 439,1 (M+Na), MS (ES-): 449,2 & 451,1 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**81c**)

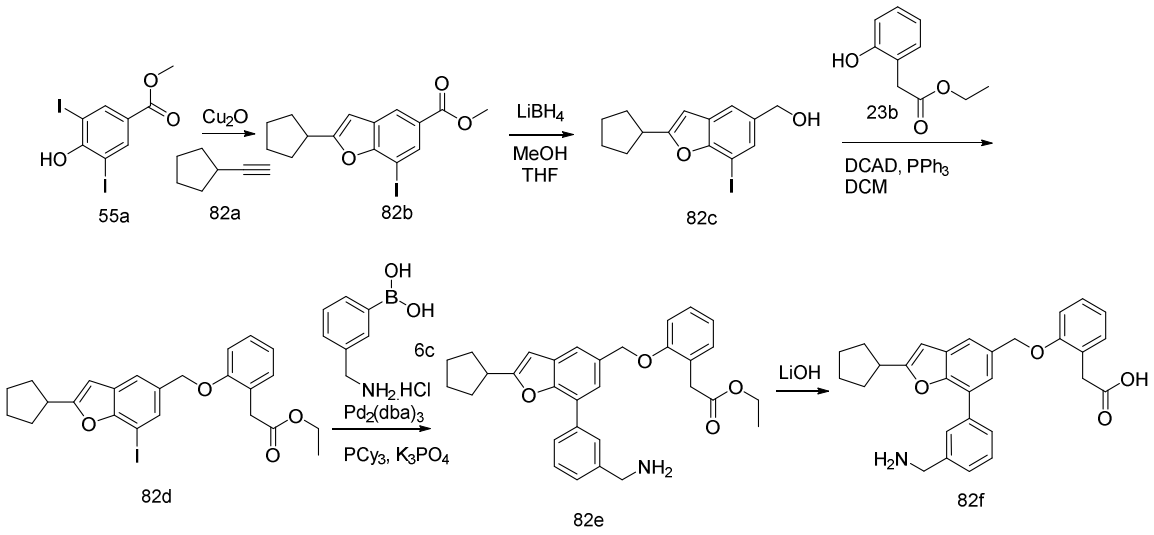
Se preparó el compuesto **81c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-bromo-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**81b**) (60 mg, 0,14 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (41 mg, 0,22 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 0,33 mL, 0,43 mmol), triciclohexilfosfina (12 mg, 0,04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0,01 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**81c**) (0,03 g, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 442,3 (M+1), MS (ES-): 440,4 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**81d**)

Se preparó el compuesto **81d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**81c**) (0,02 g, 0,05 mmol) en THF/MeOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (0,02 g, 0,45 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-3-metil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**81d**) (0,01 g, 43 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,25 (bs, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 4H), 7,39 – 7,24 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,85 (s, 3H); MS (ES+): 414,3 (M+1), 436,3 (M+Na); MS (ES-): 412,4 (M-1), 448,3 (M+Cl). pureza HPLC: 97,98 %.

Esquema-82



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**82f**)

Paso-1: Preparación de 2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**82b**)

Se preparó el compuesto **82b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (6 g, 14,85 mmol) en piridina (20 mL) usando etinilciclopentano (**82a**) (1,4 g, 14,85 mmol; CAS# 930-51-8) y óxido de cobre(I) (1,063 g, 7,43 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (120g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-15%], 2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**82b**) (5,1 g, 93 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 2,19 – 1,56 (m, 8H).

Paso-2: Preparación de (2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**82c**)

Se preparó el compuesto **82c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**82b**) (4,48 g, 12,10 mmol) en THF (30 mL) usando $LiBH_4$ (18,15 mL, 36,3 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (1,47 mL, 36,3 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre

0-60%], (2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**82c**) (3,4 g, 82 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 6H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82d**)

Se preparó el compuesto **82d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**82c**) (3,4 g, 9,94 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (2,87 g, 10,93 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,970 g, 10,93 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 4,01 g, 10,93 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82d**) (3,2 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 1H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 6H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 527,2 (M+Na); (ES-): 503,3 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82e**)

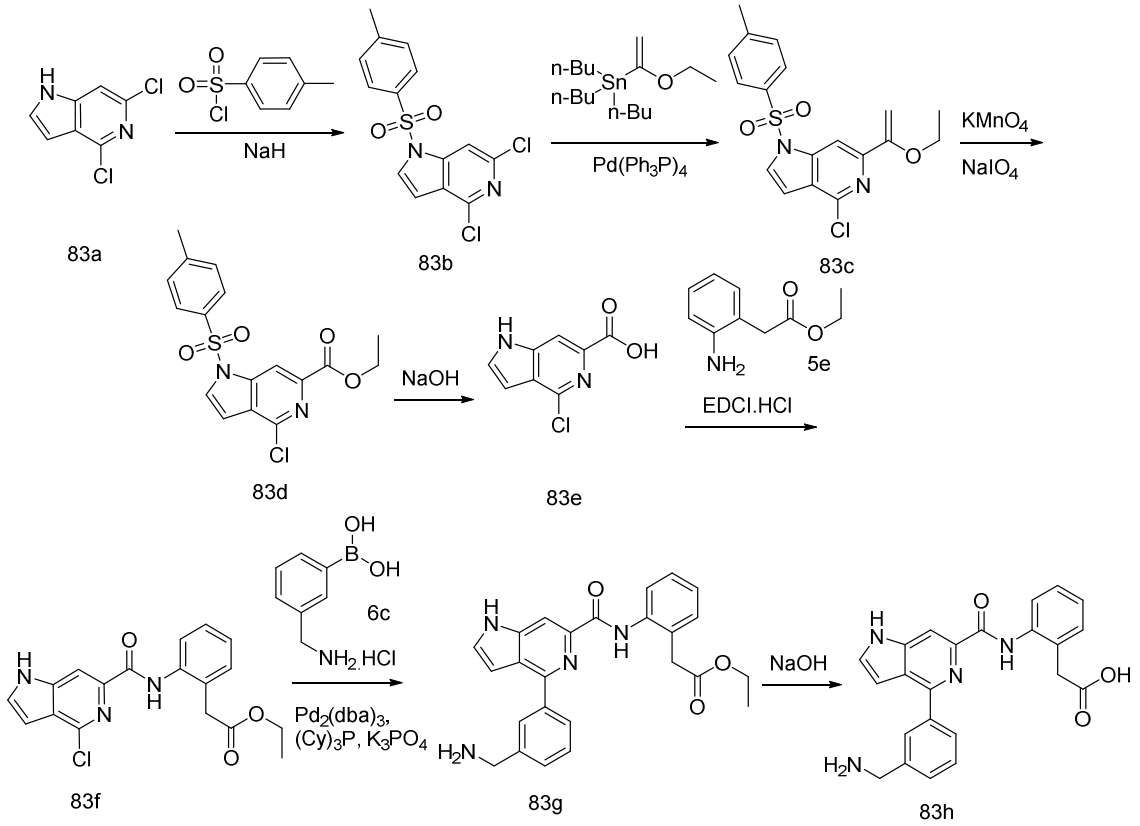
Se preparó el compuesto **82e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-ciclopentil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82d**) (500 mg, 0,99 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (279 mg, 1,49 mmol), una solución 3 M de fosfato de tripotasio (1,223 mL, 3,67 mmol) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (83 mg, 0,30 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,1 mmol) y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82e**) (223 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 4H), 7,29 –

7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,71 – 6,66 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,85 – 1,59 (m, 7H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,4 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**82f**)

Se preparó el compuesto **82f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**82e**) (150 mg, 0,31 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (39 mg, 0,93 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-ciclopentilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**82f**) (52 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,40 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,50 – 2,49 (m, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,83 – 1,61 (m, 6H); MS (ES+): 456,3 (M+1); (ES-): 454,3 (M-1); 490,3 (M+Cl).

Esquema-83



83a 83b 83c 83d 83e 5e 83f 83g 83h

Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**83h**)

Paso-1: Preparación de 4,6-dicloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**83b**)

Se preparó el compuesto **83b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de 4,6-dicloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**83a**) (4 g, 21,39 mmol; CAS# 67139-79-1) en DMF (30 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 2,14 g, 53,5 mmol) y tosil-Cl (4,89 g, 25,7 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 4,6-dicloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**83b**) (6,8 g, 93 % de rendimiento) como un sólido color tostado, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 4-cloro-6-(1-etoxivinil)-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**83c**)

Se preparó el compuesto **83c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-1 a partir de 4,6-dicloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**83b**) (3 g, 8,79 mmol) en DMF (20 mL) usando 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (3,89 mL, 11,43 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (1,02 g, 0,88 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 110 °C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80

g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 4-cloro-6-(1-etoxivinil)-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**83c**) (1,6 g, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 377,2 (M+1), 399,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (**83d**)

Se preparó el compuesto **83d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-1 a partir de 4-cloro-6-(1-etoxivinil)-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (**83c**) (1 g, 2,65 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) usando solución de periodato de sodio (1,14 g, 5,31 mmol) en agua (10 mL) y $KMnO_4$ (0,252 g, 1,592 mmol, y un segundo agregado de 0,25 g, 1,59 mmol después de 12 h). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (**83d**) (0,21 g, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 379,1 (M+1), 401,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de ácido 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxílico (**83e**)

Se preparó el compuesto **83e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (**83d**) (0,2 g, 0,53 mmol) en THF/MeOH (5 mL) usando hidróxido de sodio (0,13 g, 3,17 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxílico (**83e**) (0,07 g, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,97 (s, 1H). MS (ES-): 195,1 (M-1), 231,1 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**83f**)

Se preparó el compuesto **83f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxílico (**83e**) (0,06 g, 0,31 mmol) en MeOH (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (0,06 g, 0,34 mmol), y EDCI.HCl (0,07 g, 0,37 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**83f**) (0,02 g, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; MS (ES+): 358,3 (M+1), 380,2 (M+Na); MS (ES-): 356,2 (M-1), 392,3 (M+Cl).

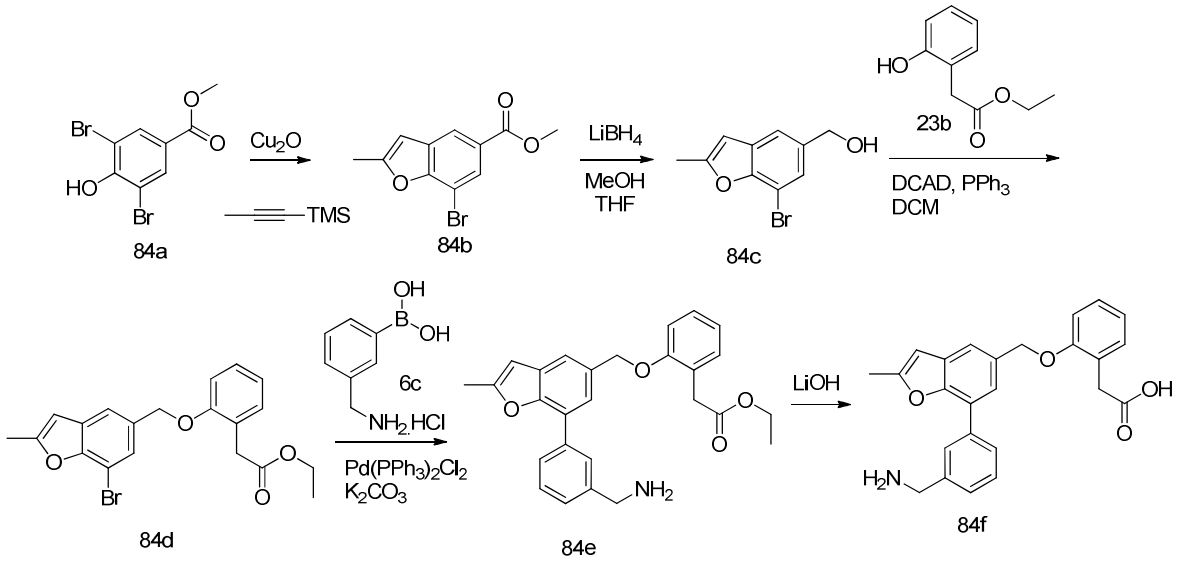
Paso-6: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**83g**)

Se preparó el compuesto **83g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**83f**) (0,02 g, 0,06 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,02 g, 0,08 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 0,03 mL, 0,10 mmol), triciclohexilfosfina (5 mg, 0,02 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 5,59 µmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con hexano en acetato de etilo entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**83g**) (0,02 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 429,3 (M+1); MS (ES-): 427,4 (M-1), 463,5 (M+Cl).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**83h**)

Se preparó el compuesto **83h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**83g**) (0,02 g, 0,05 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de NaOH (0,15 mL, 0,37 mmol, 2,5 M) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**83h**) (0,01 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,69 (s, 3H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na); MS (ES-): 399,4 (M-1), 435,3 (M+Cl). pureza HPLC: 98,19%.

Esquema-84



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**84f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**84b**)

Se preparó el compuesto **84b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**84a**) (150 g, 484 mmol; CAS# 41727-47-3) en piridina (500 mL) usando 1-(trimetilsilil)-1-propino (54,3 g, 484 mmol; CAS# 6224-91-5) y óxido de cobre(I) (69,3 g, 484 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (330g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 7-bromo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**84b**) (76 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**84c**)

Se preparó el compuesto **84c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**84b**) (67 g, 249 mmol) en THF (500 mL) usando $LiBH_4$ (2 M en THF, 311 mL, 622 mmol) y MeOH (25,2 mL, 622 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**84c**) (60 g, 100 % de rendimiento) como un aceite traslúcido, que se convirtió en un sólido blanco después de dejarse en reposo a temperatura ambiente. Este compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**)

Se preparó el compuesto **84d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**84c**) (2,2 g, 9,13 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (2,87 g, 10,93 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,81 g, 10,04 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 3,69 g, 10,04 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**) (2,2 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 6,49 – 6,41 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84e**)

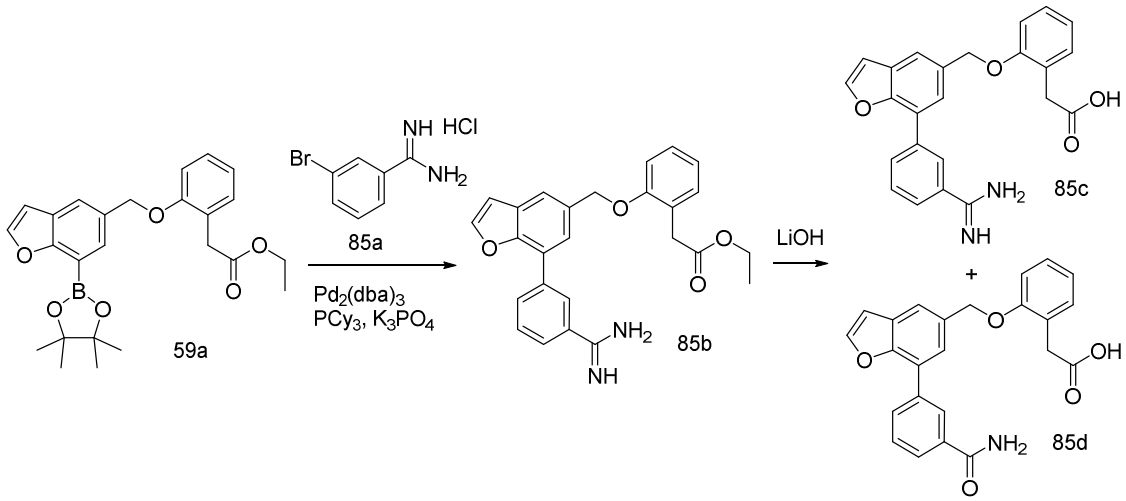
Se preparó el compuesto **84e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**) (500 mg, 1,24 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (302 mg, 1,61 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (131 mg, 0,186 mmol), una solución de K_2CO_3 (514 mg, 3,72 mmol) en agua (3 mL) y calentando bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84e**) (160 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**84f**)

Se preparó el compuesto **84f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84e**) (46 mg, 0,11 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (14 mg, 0,32 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**84f**) (17 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,40 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,02 – 7,86 (m, 2H), 7,65 – 7,50 (m, 4H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,4 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Esquema-85



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**85c**) y ácido 2-(2-((7-(3-carbamoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**85d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**85b**)

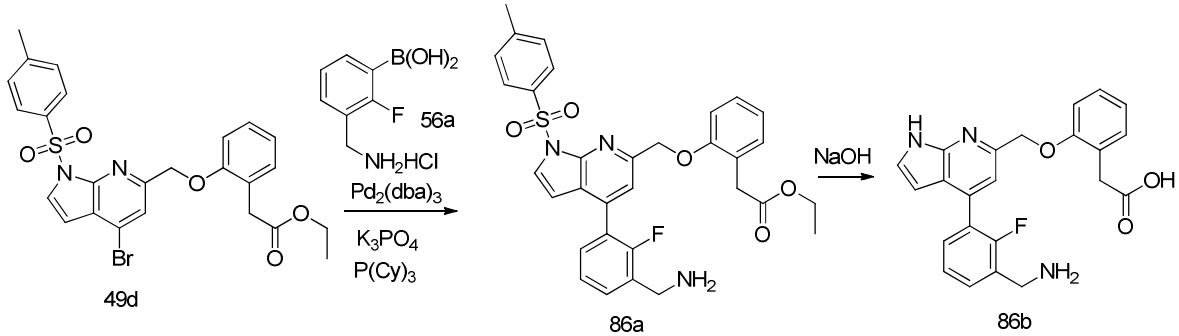
Se preparó el compuesto **85b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (400 mg, 0,92 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de 3-bromobencimidamida (**85a**) (367 mg, 1,56 mmol; CAS# 16796-52-4), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,92 mL, 2,75 mmol), triciclohexilfosfina (77 mg, 0,28 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre

0-70%], 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**85b**) (120 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 429,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**85c**) y ácido 2-(2-((7-(3-carbamoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**85d**)

Se prepararon los compuestos **85c** y **85d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**85b**) (120 mg, 0,28 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (35 mg, 0,84 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-carbamimidoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**85c**) (10 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,45 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 9,19 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,35 – 8,21 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 3H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1); 423,3 (M+Na); (ES-): 435,4 (M+Cl); y ácido 2-(2-((7-(3-carbamoilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**85d**) (37 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,38 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 2H, intercambiable por D_2O, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES^+) 402,2 (M+1); 424,3 (M+Na); (ES-) 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Esquema-86



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**86b**)

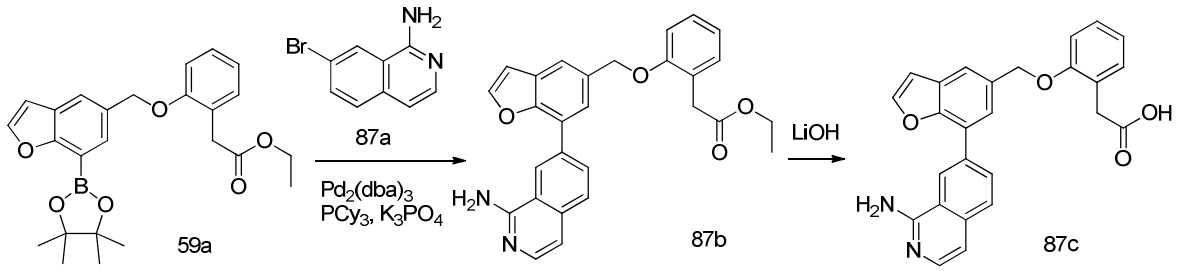
Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**86a**)

Se preparó el compuesto **86a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**49d**) (0,08 g, 0,15 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (0,045 g, 0,221 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,08 mL, 0,25 mmol), triciclohexilfosfina (0,01 g, 0,04 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,01 g, 0,02 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**86a**) (0,06 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**86b**)

Se preparó el compuesto **86b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**86a**) (0,06 g, 0,10 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de sodio (0,41 mL, 1,02 mmol, 2,5 M) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**86b**) (0,02 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,12; MS (ES+): 406,3 (M+1); MS (ES-): 404,3 (M-1), 440,3 (M+Cl). pureza HPLC: 98,61%.

Esquema-87



Preparación de ácido 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**87c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**87b**)

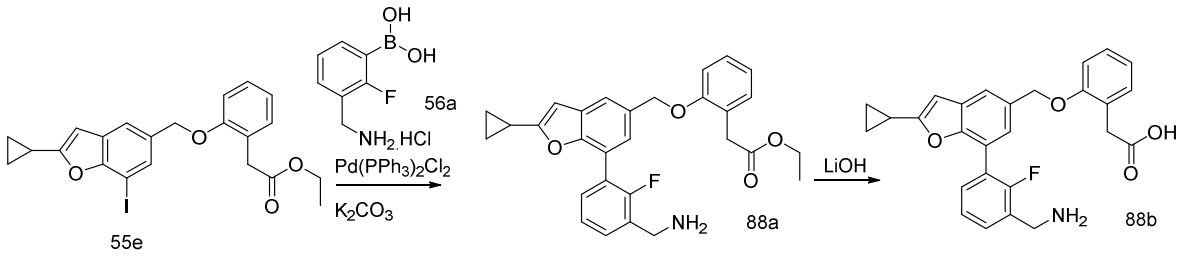
Se preparó el compuesto **87b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (400 mg, 0,92 mmol) en dioxano (3 mL) usando 7-bromoisoquinolin-1-amina (**87a**) (307 mg, 1,38 mmol; CAS# 215453-53-5), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,52 mL, 1,56 mmol), triciclohexilfosfina (77 mg, 0,28 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (84 mg, 0,092 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], sal de HCl de 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**87b**) (154 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,39 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,21 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 9,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 2H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 3H); MS (ES+): 453,3 (M+1); (ES-): 487,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**87c**)

Se preparó el compuesto **87c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**87b**) (114 mg, 0,25 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (32 mg, 0,76 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(1-aminoisoquinolin-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**87c**) (32 mg, 30% de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 12,20 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,10 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 9,02 (s, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,17 – 8,06 (m, 2H), 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 425,3 (M+1); (ES-): 423,3 (M-1), 459,3 (M+Cl).

Esquema-88



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**88b**)

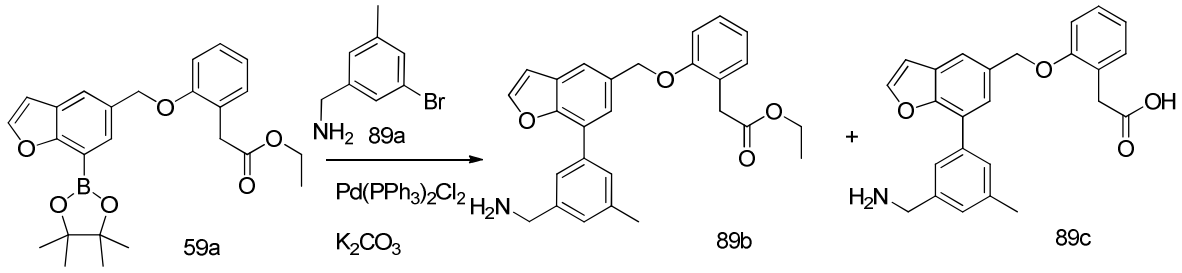
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88a**)

Se preparó el compuesto **88a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-ciclopropil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55e**) (500 mg, 1,05 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (345 mg, 1,68 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (111 mg, 0,16 mmol) y una solución de K_2CO_3 (435 mg, 3,15 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1%) HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88a**) (299 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,73 – 7,57 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,07 – 0,93 (m, 5H), 0,89 – 0,81 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,85; MS (ES+): 474,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**88b**)

Se preparó el compuesto **88b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**88a**) (185 mg, 0,39 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (49 mg, 1,17 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**88b**) (135 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 7,73 – 7,59 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 2H), 0,89 – 0,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,64; MS (ES+): 446,3 (M+1); 468,3 (M+Na); (ES-): 444,4 (M-1), 480,3 (M+Cl).

Esquema-89

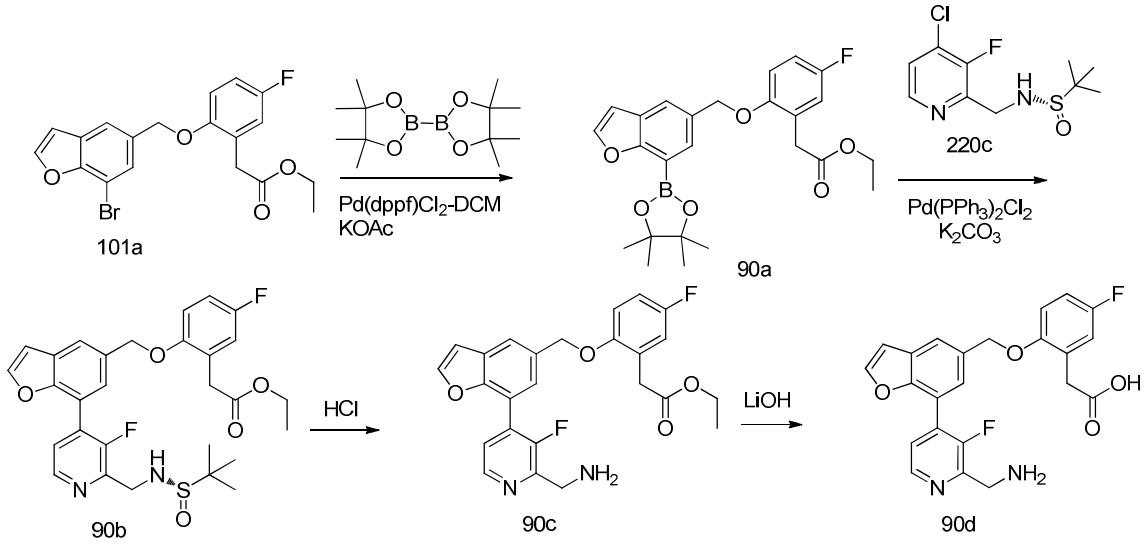


Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**89c**)

Se preparó el compuesto **89c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (327 mg, 0,75 mmol) en dioxano (15 mL) usando (3-bromo-5-metilfenil)metanamina (**89a**) (150 mg, 0,75 mmol; CAS# 1177558-42-7), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (79 mg, 0,112 mmol), una solución de K_2CO_3 (311 mg, 2,25 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 13h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1%) HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-

(aminometil)-5-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**89b**) (83 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); y sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-5-metilfenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**89c**) (18 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,25 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 – 8,07 (m, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1); 425,3 (M+Na); (ES-): 400,3 (M-1); 436,3 (M+Cl).

Esquema-90



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**90d**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**90a**)

Se preparó el compuesto **90a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**101a**) (0,2 g, 0,49 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,19 g, 0,74 mmol), acetato de potasio (0,10 g, 0,98 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,06 g, 0,07 mmol) en dioxano anhidro (5

mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**90a**) (0,21 g, 94 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,08 – 1,04 (m, 3H); MS (ES-): 453,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**90b**)

Se preparó el compuesto **90b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**90a**) (0,21 g, 0,46 mmol) en dioxano (4 mL) usando (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (0,18 g, 0,69 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,05 g, 0,07 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,16 g, 1,16 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%], (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**90b**) (0,2 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 557,2 (M+1); MS (ES-): 555,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**90c**)

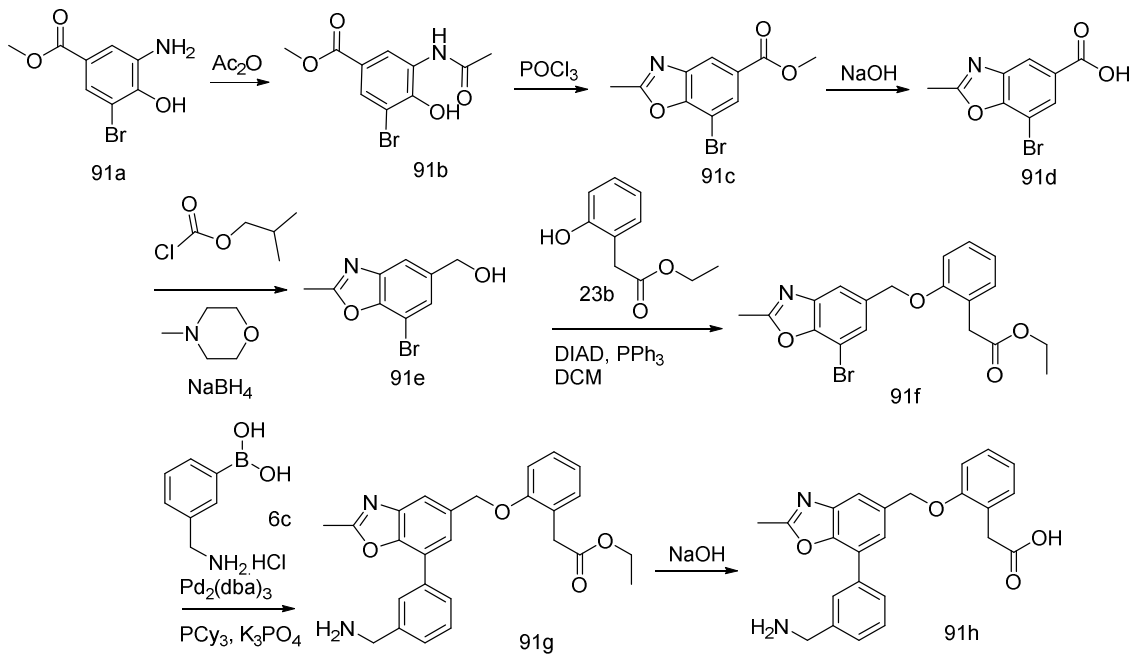
Se preparó el compuesto **90c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-220 a partir de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**90b**) (0,2 g, 0,36 mmol) en metanol (5 mL) usando ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0,27 mL, 1,08 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**90c**) (0,15 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 453,2 (M+1); MS (ES-): 451,0 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**90d**)

Se preparó el compuesto **90d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-

5-fluorofenil)acetato de etilo (**90c**) (0,19 g, 0,42 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (0,14 g, 3,36 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**90d**) (0,06 g, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,36, 124,02; MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,0 (M-1).

Esquema-91



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**91h**)

Paso-1: Preparación de 3-acetamido-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**91b**)

A una solución de 3-amino-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**91a**) (0,3 g, 1,22 mmol; CAS# 260249-10-3) en THF (5 mL) se agregó anhídrido acético (0,14 mL, 1,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexano en acetato de etilo entre 0-70%] para dar 3-acetamido-5-bromo-4-

hidroxibenzoato de metilo (**91b**) (0,12 g, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (ES-): 286,1 & 288,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (**91c**)

En un recipiente de 50-mL equipado con un condensador y un tubo secado con $CaCl_2$ anhidro se agregaron 3-acetamido-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**91b**) (0,28 g, 0,97 mmol), tricloruro de fosforilo (1,81 mL, 19,44 mmol), y $CHCl_3$ (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 40 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL) y hielo-agua (10 mL). La mezcla de reacción se basificó hasta pH 8 con NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secó, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-50%] para dar 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (**91c**) (0,1 g, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); MS (ES+): 270,0 & 272,0 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico (**91d**)

Se preparó el compuesto **91d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (**91c**) (0,1 g, 0,37 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (1,48 mL, 3,70 mmol, 2,5 M) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico (**91d**) (0,08 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES-): 254,1 (M-1).

Paso-4: Preparación de (7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metanol (**91e**)

Se preparó el compuesto **91e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico (**91d**) (0,12 g, 0,46 mmol) usando N-metilmorfolina (0,06 mL, 0,55 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,07 mL, 0,55 mmol) y $NaBH_4$ (0,05 g, 1,37 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], (7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metanol (**91e**) (0,08 g, 68 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 242,0 & 244,1 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**91f**)

Se preparó el compuesto **91f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metanol (**91e**) (0,12 g, 0,50 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,17 g, 0,64 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,12 g, 0,64 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DIAD, 0,24 g, 0,64 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**91f**) (0,07 g, 32 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 426,1 & 428,1 (M+Na).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**91g**)

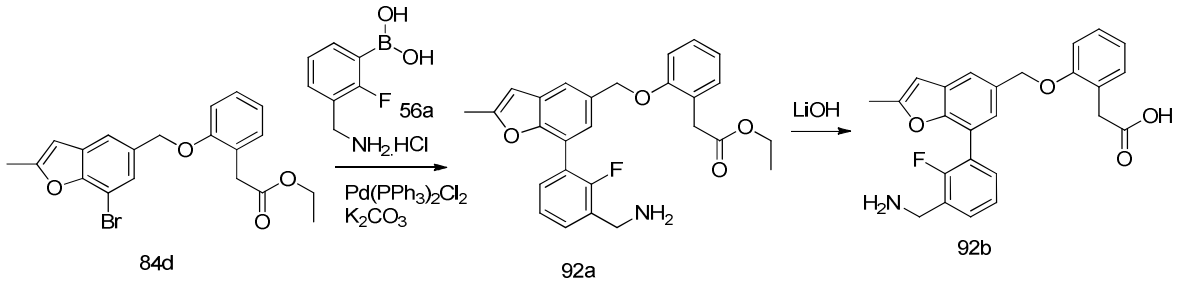
Se preparó el compuesto **91g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**91f**) (0,06 g, 0,15 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,04 g, 0,22 mmol), fosfato de tripotasio (solución acuosa 3 M, 0,19 mL, 0,25 mmol), triciclohexilfosfina (0,01 g, 0,05 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,01 g, 0,02 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**91g**) (0,02 g, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 431,2 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**91h**)

Se preparó el compuesto **91h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**91g**) (0,02 g, 0,05 mmol) en MeOH/THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (0,15 mL, 0,37 mmol, 2,5 M) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**91h**) (0,01 g, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H),

3,60 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (ES+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); MS (ES-): 401,3 (M-1). pureza HPLC: 87,37 %.

Esquema-92



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**92b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**92a**)

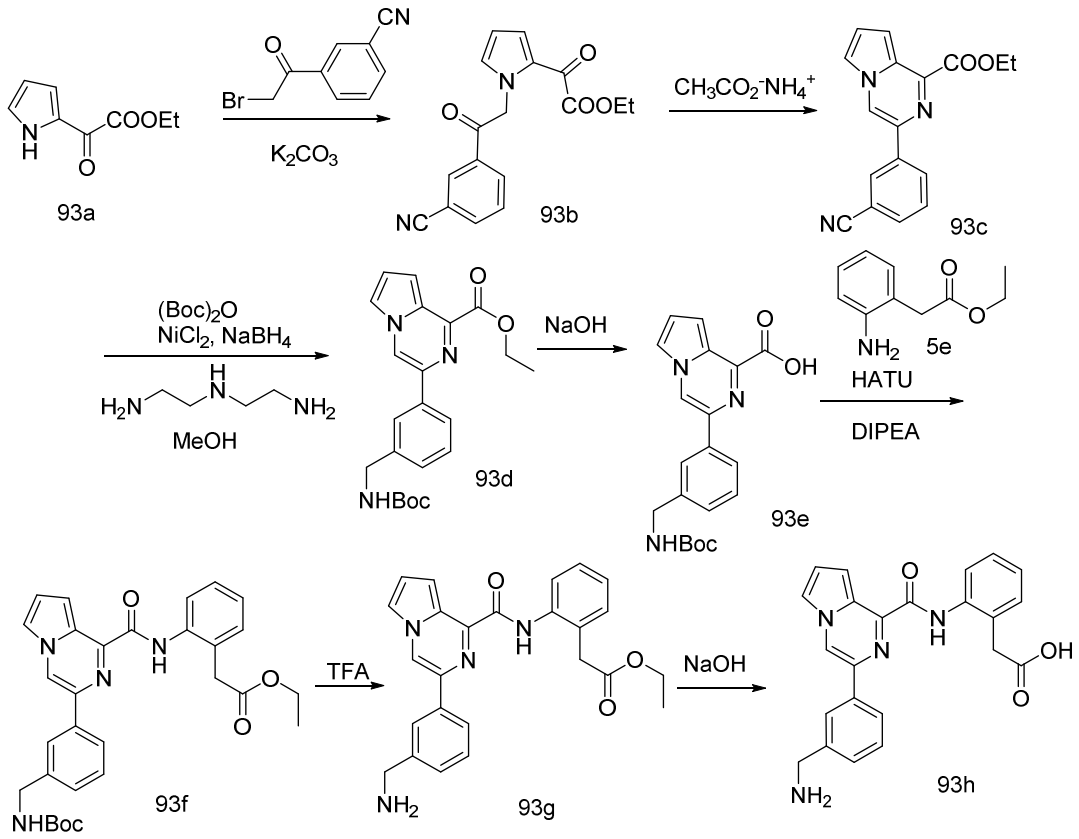
Se preparó el compuesto **92a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**) (500 mg, 1,24 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (331 mg, 1,61 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (131 mg, 0,186 mmol), una solución de K_2CO_3 (514 mg, 3,72 mmol) en agua (3 mL) y calentando bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**92a**) (336 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 – 8,30 (m, 3H, intercambiable por D_2O), 7,76 – 7,57 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,71; MS (ES+): 448,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**92b**)

Se preparó el compuesto **92b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**92a**) (256 mg, 0,57 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando

una solución de hidróxido de litio monohidrato (72,0 mg, 1,72 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**92b**) (123 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,58 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,76 – 7,58 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,56; MS (ES+): 420,3 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1), 456,3 (M+Cl); pureza HPLC: 100%.

Esquema-93



Preparación de ácido 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acético (**93h**)

Paso-1: Preparación de 2-(1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)-2-oxoacetato de etilo (**93b**)

A una solución de 2-oxo-2-(1H-pirrol-2-il)acetato de etilo (**93a**) (1 g, 5,98 mmol; CAS# 27472-43-1), 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo (1,608 g, 7,18 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se

agregó carbonato de potasio (1,240 g, 8,97 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró sobre una almohadilla de Celite, la almohadilla se lavó con EtOAc (2 x 15 mL) y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24g, eluyendo con EtOAc en hexanos 0 hasta 60%] para dar 2-(1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)-2-oxoacetato de etilo (**93b**) (900 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 3-(3-cianofenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxilato de etilo (**93c**)

A una solución de 2-(1-(2-(3-cianofenil)-2-oxoetil)-1H-pirrol-2-il)-2-oxoacetato de etilo (**93b**) (0,7 g, 2,26 mmol) en etanol (30 mL) se agregó acetato de amonio (1,74 g, 22,56 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua (100 mL) y EtOAc (80 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó, se filtró, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24g, eluyendo con EtOAc en hexano 0 hasta 60%] para dar 3-(3-cianofenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxilato de etilo (**93c**) (250 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido color anaranjado claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (dt, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 4,1, 2,6 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 292,2 (M+1), 314,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxilato de etilo (**93d**)

Se preparó el compuesto **93d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-80 a partir de 3-(3-cianofenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxilato de etilo (**93c**) (210 mg, 0,721 mmol) en metanol (20 mL), THF (5 mL) usando anhídrido BOC (0,251 mL, 1,08 mmol), cloruro de níquel(II) (9 mg, 0,072 mmol), borohidruro de sodio (82 mg, 2,16 mmol) y N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (372 mg, 3,60 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0 hasta 65%], 3-(3-(((*tert*-

butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxilato de etilo (**93d**) (80 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso-4: Preparación de ácido 3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxílico (**93e**)

Se preparó el compuesto **93e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxilato de etilo (**93d**) (75 mg, 0,19 mmol) en THF (5 mL) usando una solución acuosa de NaOH (0,759 mL, 0,759 mmol, 1 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DCM-80 en DCM], ácido 3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxílico (**93e**) (40 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,04 - 7,84 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 4,1, 2,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 4,9 Hz, 9H); MS (ES+): 390,3 (M+Na), (ES-): 366,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-(3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**93f**)

Se preparó el compuesto **93f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxílico (**93e**) (34 mg, 0,093 mmol) en DMF (2 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (25 mg, 0,14 mmol), DIPEA (0,05 mL, 0,278 mmol) y HATU (53 mg, 0,14 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], 2-(2-(3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**93f**) (34 mg, 70 % de rendimiento) como un semisólido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,5, 1,8 Hz, 3H), 7,31 – 7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 4,2, 2,5 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 551,3 (M+Na).

Paso-6: Preparación de 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**93g**)

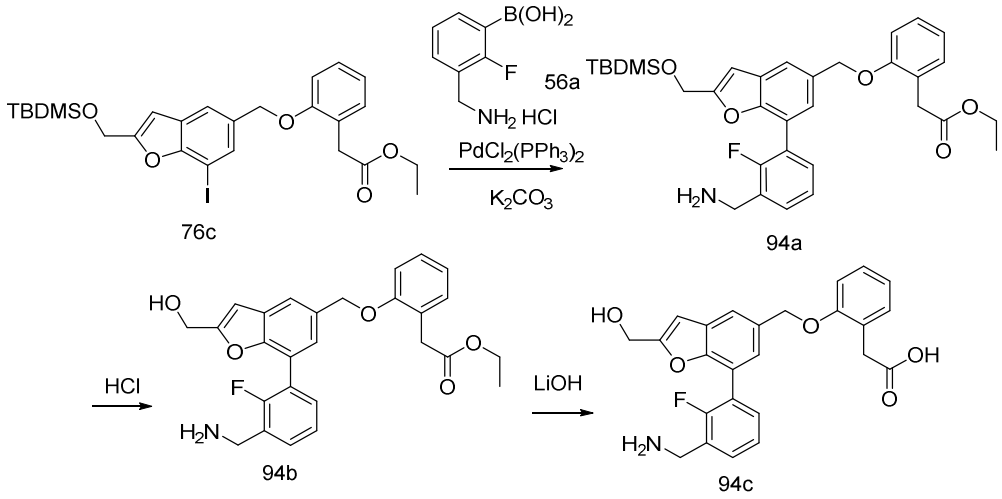
Se preparó el compuesto **93g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**93f**) (30 mg, 0,057 mmol) en DCM (2 mL)

usando TFA (0,044 mL, 0,568 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], sal de TFA de 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**93g**) (25 mg, 103 % de rendimiento) como un jarabe marrón. Se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; MS (ES+): 429,3 (M+1), 451,3 (M+Na).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acético (**93h**)

Se preparó el compuesto **93h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**93g**) (25 mg, 0,057 mmol) en THF (5 mL) usando una solución acuosa de NaOH (0,114 mL, 0,228 mmol, 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-(3-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[1,2-a]pirazin-1-carboxamido)fenil)acético (**93h**) (14 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,26 (s, 1H), 8,51 – 8,24 (m, 4H, 3H intercambiable por D_2O), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 4H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 4,15 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 423,3 (M+Na), (ES-): 399,3 (M-1); pureza HPLC: 97,62 %.

Esquema-94



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**94c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**94a**)

Se preparó el compuesto **94a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**) (7,2 g, 12,40 mmol) en dioxano (50 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (3,82 g, 18,60 mmol), una solución de K_2CO_3 (5,14 g, 37,2 mmol) en agua (10 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1,31 g, 1,86 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**94a**) (5,4 g, 75 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,84 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,92 (t, J = 7,1, 2,3 Hz, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

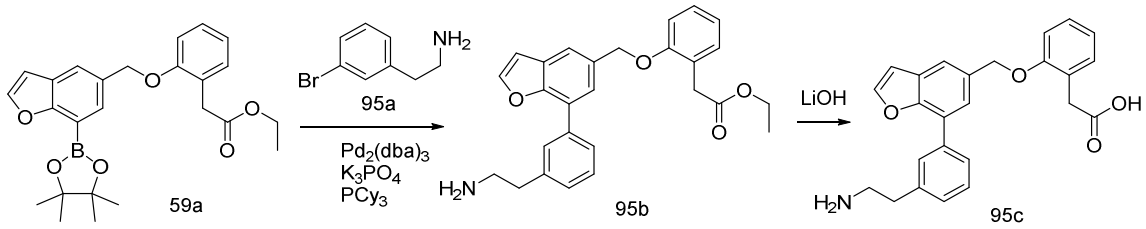
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**94b**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**94a**) (700 mg, 1,21 mmol) en THF (10 mL) se agregó HCl (acuoso 2N) (1,82 mL, 3,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12h, se concentró al vacío hasta secar y se obtuvo un residuo. El análisis por TLC indicó que se había completado la reacción, y luego el solvente orgánico se retiró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**94b**) (173 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 5,22 (s, 2H), 4,55 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,74; MS (ES+): 464,3 (M+1); (ES-): 498,3 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**94c**)

Se preparó el compuesto **94c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**94b**) (420 mg, 0,73 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (92 mg, 2,18 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**94c**) (249 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,63 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,57; MS (ES+): 436,3 (M+1); (ES-): 470,3 (M+Cl).

Esquema-95



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**95c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**95b**)

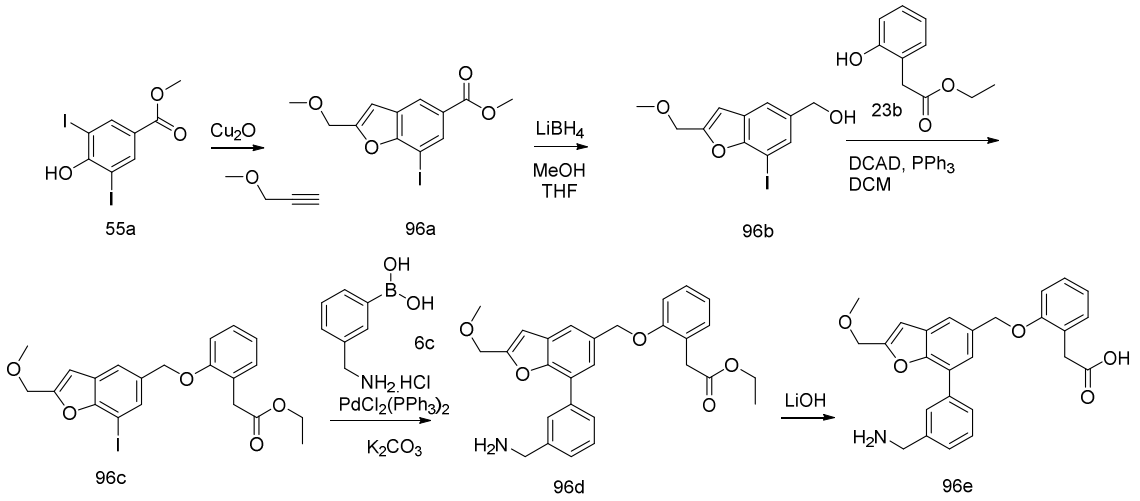
Se preparó el compuesto **95b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (450 mg, 1,03 mmol) en dioxano (6 mL) usando 3-bromofenetilamina (**95a**) (351 mg, 1,75 mmol; CAS# 58971-11-2), fosfato de tripotasio (3M, 0,584 mL, 1,75 mmol), triciclohexilfosfina (87 mg, 0,31 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (94 mg, 0,10 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de

HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**95b**) (252 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 – 7,92 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); (ES-): 464,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**95c**)

Se preparó el compuesto **95c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**95b**) (160 mg, 0,37 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (47 mg, 1,12 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(2-aminoetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**95c**) (82 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,16 – 7,96 (m, 4H, intercambiable por D_2O), 7,83 – 7,72 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 2H); MS (ES+): 402,3 (M+1); (ES-): 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Esquema-96



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**96e**)

Paso-1: Preparación de 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**96a**)
Se preparó el compuesto **96a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (7 g, 17,33 mmol) en piridina (15 mL) usando metilpropargiléter (1,22 g, 17,33 mmol) y óxido de cobre(I) (1,24 g, 8,66 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**96a**) (3,45 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).
Paso-2: Preparación de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**)
Se preparó el compuesto **96b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**96a**) (3,45 g, 9,97 mmol) en THF (60 mL) usando $LiBH_4$ (14,95 mL, 29,9 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (0,96 g, 29,9 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (2,94 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,02 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,26 (t, J = 5,8, 1,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,50 (m, 4H), 3,33 (s, 3H).
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96c**)
Se preparó el compuesto **96c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (2,94 g, 9,24 mmol) en DCM (180 mL) usando trifenilfosfina (2,67 g, 10,17 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,83 g, 10,17 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 3,73 g, 10,17 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96c**) (3,92 g, 88 % de rendimiento) como un aceite traslúcido, que se convirtió en un sólido blanco después de dejarse en reposo a temperatura ambiente. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

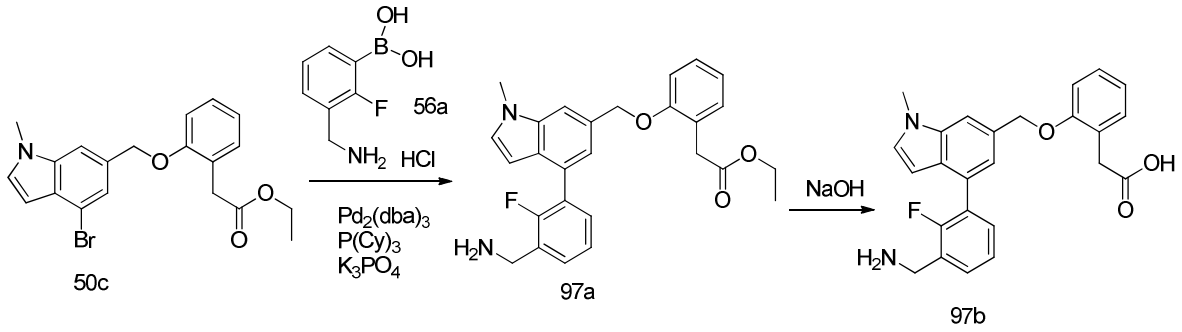
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**)

Se preparó el compuesto **96d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96c**) (500 mg, 1,04 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (254 mg, 1,35 mmol), una solución de K_2CO_3 (432 mg, 3,12 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (110 mg, 0,16 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**) (262 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (t, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1, 1,4 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1); (ES-): 494,3 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**96e**)

Se preparó el compuesto **96e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96d**) (152 mg, 0,33 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (42 mg, 0,99 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**96e**) (95 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,53 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,97 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ES+): 432,3 (M+1); (ES-): 430,3 (M-1), 466,3 (M+Cl).

Esquema-97



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**97b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**97a**)

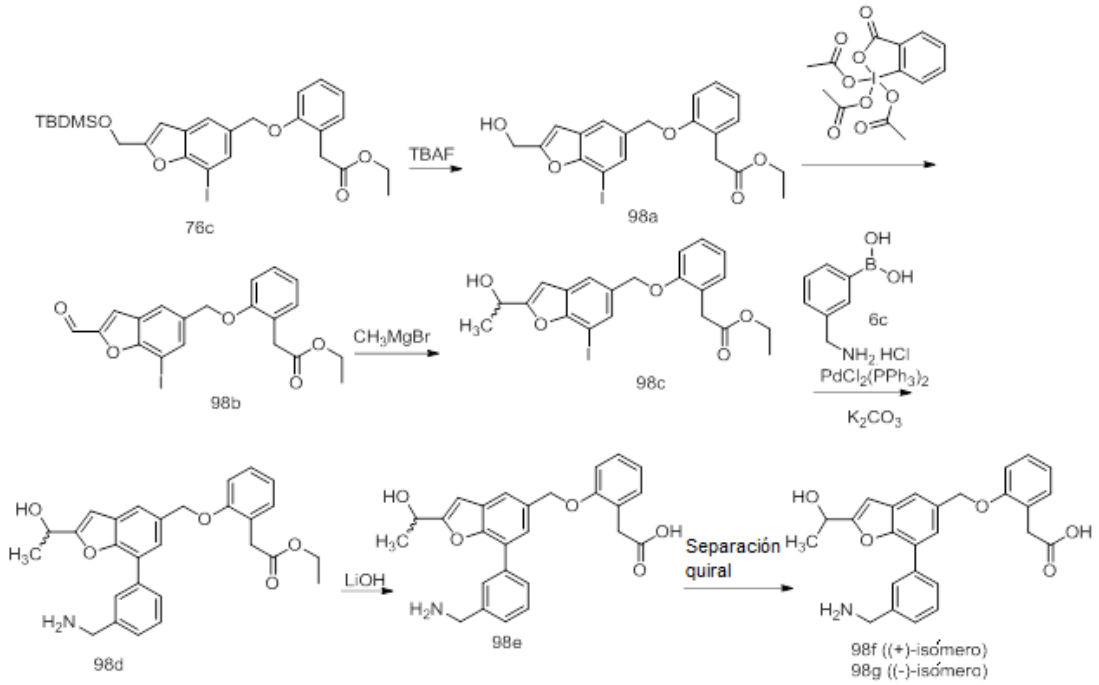
Se preparó el compuesto **97a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**) (0,5 g, 1,24 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (5**6a**) (0,38 g, 1,86 mmol), fosfato de tripotasio (solución acuosa 3 M, 0,70 mL, 2,11 mmol), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,37 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,11 g, 0,12 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con hexano en acetato de etilo entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**97a**) (0,26 g, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H), 7,68 – 7,54 (m, 3H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,88; MS (ES+): 447,3 (M+1); MS (ES-): 481,3 (M+Cl). pureza HPLC: 98,44%.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**97b**)

Se preparó el compuesto **97b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**97a**) (0,08 g, 0,18 mmol) en MeOH/THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (0,57 mL, 1,43 mmol, 2,5 M) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g),

eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**97b**) (0,02 g, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,41 (s, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 6,34 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,79; MS (ES+): 419,3 (M+1); MS (ES-): 417,4 (M-1), 453,3 (M+Cl). pureza HPLC: 94,07%.

Esquema-98



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético racémico (**98e**), isómero (+) (**98f**) e isómero (-) (**98g**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98a**)

Se preparó el compuesto **98a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-76 a partir de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**) (4 g, 6,89 mmol) en THF (60 mL) agregando TBAF (2,25 g, 8,61 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98a**) (2,5 g, 78 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 1,6

Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 5,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 489,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**)

A una solución de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98a**) (500 mg, 1,07 mmol) en DCM (20 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (546 mg, 1,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3h, se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó, se filtró, y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g)] para dar 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (410 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98c**)

A una solución de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (410 mg, 0,88 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se agregó bromuro de metilmagnesio (1,4M en THF) (0,63 mL, 0,88 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1h, se detuvo con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó, se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98c**) (290 mg, 68% de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,61 – 5,53 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,92 – 4,80 (m, 1H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 503,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98d**)

Se preparó el compuesto **98d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de

etilo (**98c**) (285 mg, 0,59 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (145 mg, 0,77 mmol), una solución de K_2CO_3 (246 mg, 1,78 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (63 mg, 0,089 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98d**) (156 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,58 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 5,23 (s, 2H), 4,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,1, 1,5 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1); (ES-): 494,3 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético racémico (**98e**)

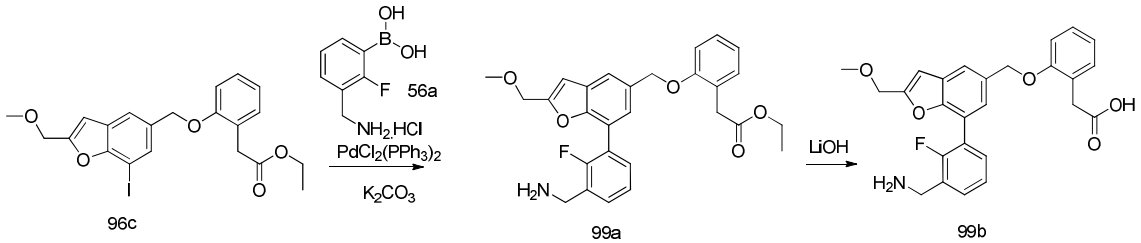
Se preparó el compuesto **98e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98d**) (92 mg, 0,20 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (25 mg, 0,6 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético racémico (**98e**) (53 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,49 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,05 – 7,90 (m, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 3H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,88 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H); MS (ES+): 432,3 (M+1); (ES-): 430,4 (M-1), 466,3 (M+Cl).

Paso-6: Preparación de isómero (+) de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**98f**) e isómero (-) de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**98g**)

El compuesto ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético racémico (**98e**) (30 mg) se sometió a separación quiral usando una columna quiral (CHIRALPAK IBN), eluyendo con Hexano/Etanol/TEA (85/15/0,1) para dar:

1. Pico-1 (17,2 mg) como una cera blanca. Esta muestra de la separación quiral se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó hasta secar para dar ácido (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**98f**) (9 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 – 8,28 (m, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 – 6,76 (m, 2H), 5,59 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,88 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H); MS (ES+): 432,2 (M+1), MS (ES-): 430,2 (M-1); Pureza enantiomérica: (%ee) = 93,7%; Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 28,0 [DMSO/CH_3OH (1:1), 0,05].
2. Pico-2 (71,3 mg) como una cera amarilla. Esta muestra de la separación quiral se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó hasta secar para dar ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**98g**) (26 mg); se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**98g**) (2,1 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,31 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,95 – 4,82 (m, 1H), 4,29 – 4,05 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H); MS (ES+): 432,3 (M+1), MS (ES-): 430,3 (M-1); Pureza enantiomérica: (% ee) = 70,85; Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 24,0 [DMSO/CH_3OH (1:1), 0,05].

Esquema-99



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**99b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**99a**)

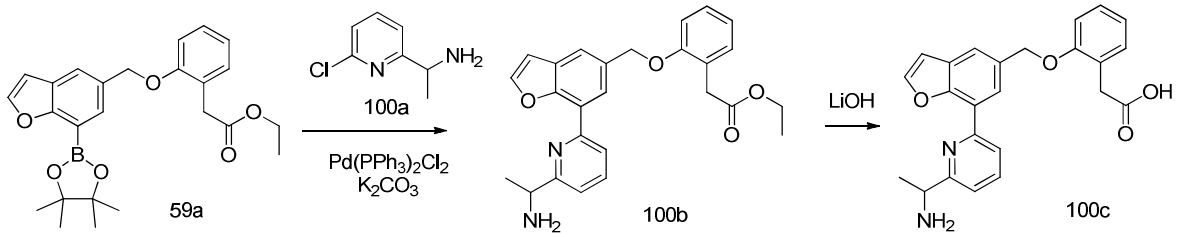
Se preparó el compuesto **99a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96c**) (500 mg, 1,04 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (278 mg, 1,35 mmol), una solución de K_2CO_3 (432 mg, 3,12 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (110 mg, 0,16 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**99a**) (386 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,59 (m, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 478,3 (M+1); (ES-): 512,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**99b**)

Se preparó el compuesto **99b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**99a**) (120 mg, 0,251 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (32 mg, 0,75 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**99b**) (63 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,60 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (s,

2H), 4,16 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,67; MS (ES+): 450,3 (M+1); 472,3 (M+Na); (ES-): 448,3 (M-1), 484,3 (M+Cl).

Esquema-100



Preparación de ácido 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**100c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**100b**)

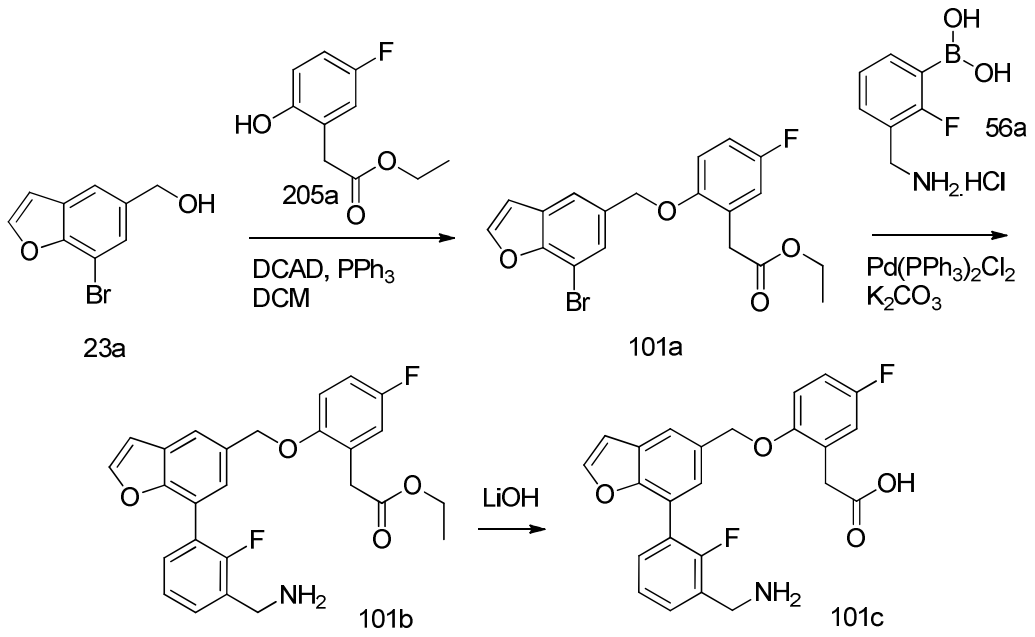
Se preparó el compuesto **100b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (300 mg, 0,69 mmol) en dioxano (6 mL) usando 1-(6-cloropiridin-2-il)etanamina (**100a**) (108 mg, 0,69 mmol; CAS# 1060811-97-3), carbonato de potasio (190 mg, 1,38 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (97 mg, 0,14 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 90 min en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**100b**) (82 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 431,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**100c**)

Se preparó el compuesto **100c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**100b**) (82 mg, 0,19 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (24 mg, 0,57 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(6-(1-aminoetil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**100c**) (29 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 3H,

intercambiable por D_2O), 8,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,70 – 4,54 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES+): 403,3 (M+1); 425,3 (M+Na); (ES-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Esquema-101



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**101c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**101a**)

Se preparó el compuesto **101a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (2 g, 8,81 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (3,00 g, 11,45 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**205a**) (2,27 g, 11,45 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 4,20 g, 11,45 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos entre 0-50%], 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**101a**) (1,04 g, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES-): 406,9 (M-1).

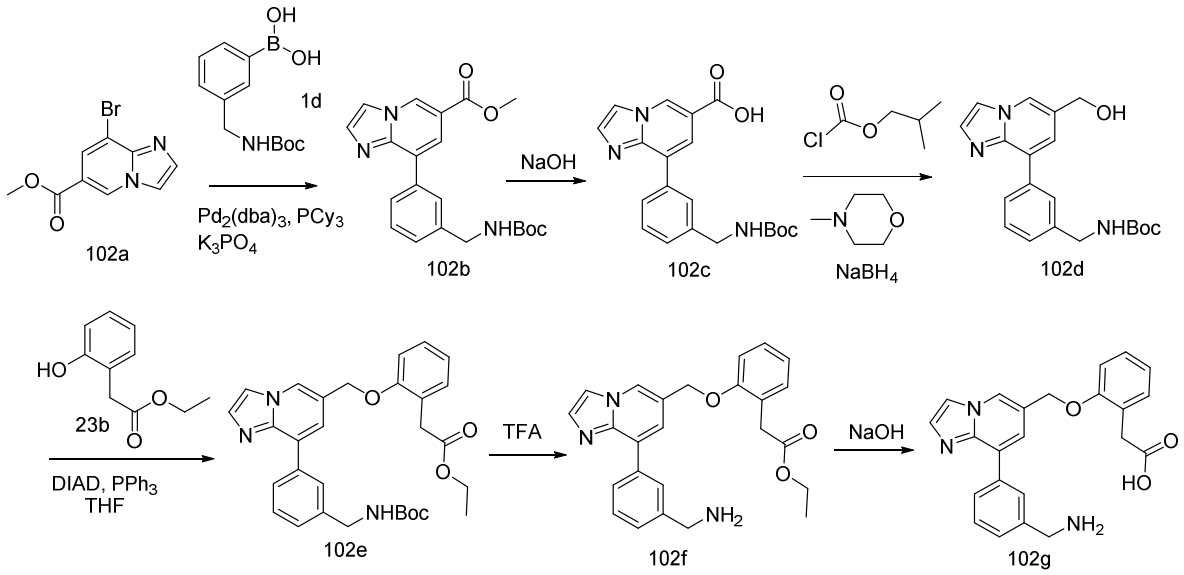
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**101b**)

Se preparó el compuesto **101b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**101a**) (0,3 g, 0,74 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,23 g, 1,11 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,20 g, 1,47 mmol) en agua (0,5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,08 g, 0,11 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 90 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**101b**) (0,21 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; éste luego se purificó por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para obtener el compuesto **sal de HCl** de **101b** como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,53, 124,00; MS (ES+): 452,9 (M+1); MS (ES-): 450,9 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**101c**)

Se preparó el compuesto **101c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**101b**) (0,16 g, 0,35 mmol) en THF/metanol (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,12 g, 2,84 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**101c**) (0,08 g, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,1, 5,1 Hz, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,40, 124,07; MS (ES+): 424,9 (M+1); MS (ES-): 422,9 (M-1).

Esquema-102



Preparación de ácido 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**102g**)

Paso-1: Preparación de 8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (**102b**)

Se preparó el compuesto **102b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (**102a**) (1,00 g, 3,92 mmol; CAS# 1234616-08-0) en dioxano (20 mL) usando ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**1d**) (0,984 g, 3,92 mmol), fosfato de tripotasio (2,222 mL, 6,66 mmol; 3 M solución) en agua (1 mL), triciclohexilfosfina (0,220 g, 0,784 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,197 g, 0,216 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante 12 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/metanol (9:1) en hexano entre 0-100%], 8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (**102b**) (1,289 g, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES+): 382,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**102c**)

Se preparó el compuesto **102c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-

carboxilato de metilo (**102b**) (1,25 g, 3,28 mmol) en THF (10 mL) y metanol (20 mL) usando hidróxido de sodio (2 M ac.) (6,55 mL, 13,11 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**102c**) (1,06 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (s, 1H), 9,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,77 (m, 3H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 3-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**102d**)

Se preparó el compuesto **102d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**102c**) (0,60 g, 1,633 mmol) usando N-metilmorfolina (0,215 mL, 1,960 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo (0,257 mL, 1,960 mmol) y $NaBH_4$ (0,185 g, 4,90 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos entre 0-40%], 3-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**102d**) (0,443 g, 77 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,6, 1,1 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 354,3 (M+1), 376,3 (M+Na); MS (ES-): 352,3 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102e**)

Se preparó el compuesto **102e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**102d**) (0,300 g, 0,849 mmol) en THF (25 mL) usando trifenilfosfina (0,289 g, 1,104 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,199 g, 1,104 mmol) y DIAD (0,215 mL, 1,104 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], 2-(2-((8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102e**) (0,328 g, 75 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido; MS (ES+): 516,4 (M+1), 538,3 (M+Na); MS (ES-): 514,5 (M-1), 550,4 (M+Cl).

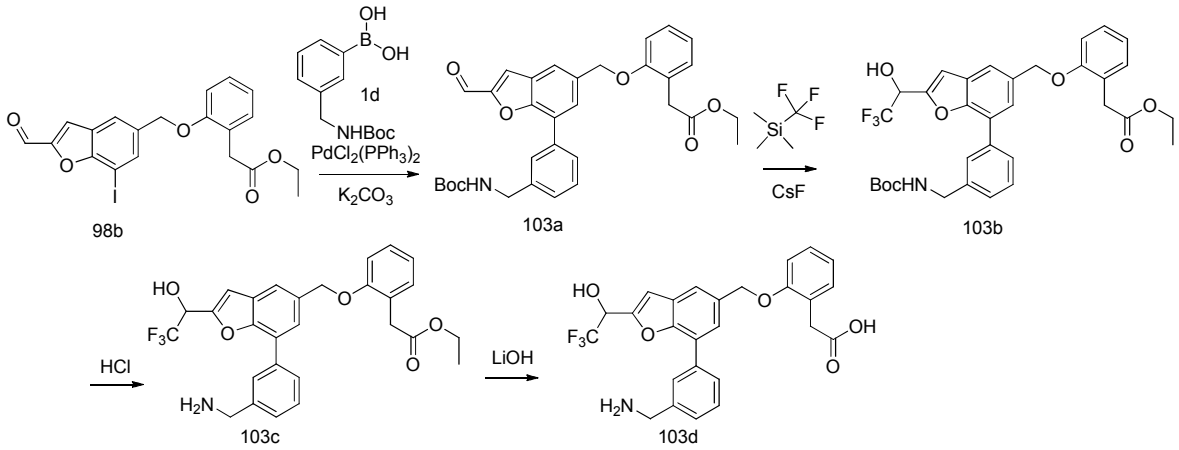
Paso-5: Preparación de 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102f**)

Se preparó el compuesto **102f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102e**) (0,318 g, 0,617 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,713 mL, 9,25 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102f**) (0,172 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 3H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 2H), 7,89 - 7,76 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1); MS (ES-): 450,3 (M+Cl).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**102g**)

Se preparó el compuesto **102g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**102f**) (0,055 g, 0,132 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando hidróxido de sodio (0,265 mL, 0,530 mmol, acuoso 2 M). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)fenil)acético (**102g**) (0,023 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,01 (s, 1H), 8,66 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,55 – 8,44 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,89 – 7,77 (m, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,15 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1), 422,3 (M+Cl), 773,5 (2M-1); pureza HPLC: 98,95%

Esquema-103



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**103d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103a**)

Se preparó el compuesto **103a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (2,2 g, 4,74 mmol) en dioxano (15 mL) usando ácido (3-((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenilborónico (**1d**) (1,79 g, 7,11 mmol), una solución de K_2CO_3 (1,965 g, 14,22 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,50 g, 0,71 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103a**) (1,52 g, 59% de rendimiento) como un semisólido marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 3H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+Na); (ES-) 542,5 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103b**)

Se agregó trimetil(trifluorometil)silano (CAS#: 81290-20-2) (283 mg, 1,99 mmol) y CsF (233 mg, 1,53 mmol) a una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103a**) (833 mg, 1,53 mmol) en THF anhidro (20 mL) a temperatura ambiente bajo Ar y la mezcla se sonicó durante 20 min para

iniciar la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se agregó HCl acuoso (1 M, 15 mL) y la mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con (EtOAc/hexano 7:3)] para dar 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103b**) (312 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 – 7,69 (m, 3H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,36 – 7,18 (m, 4H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,56 – 5,42 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -75,90; MS (ES+): 636,3 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103c**)

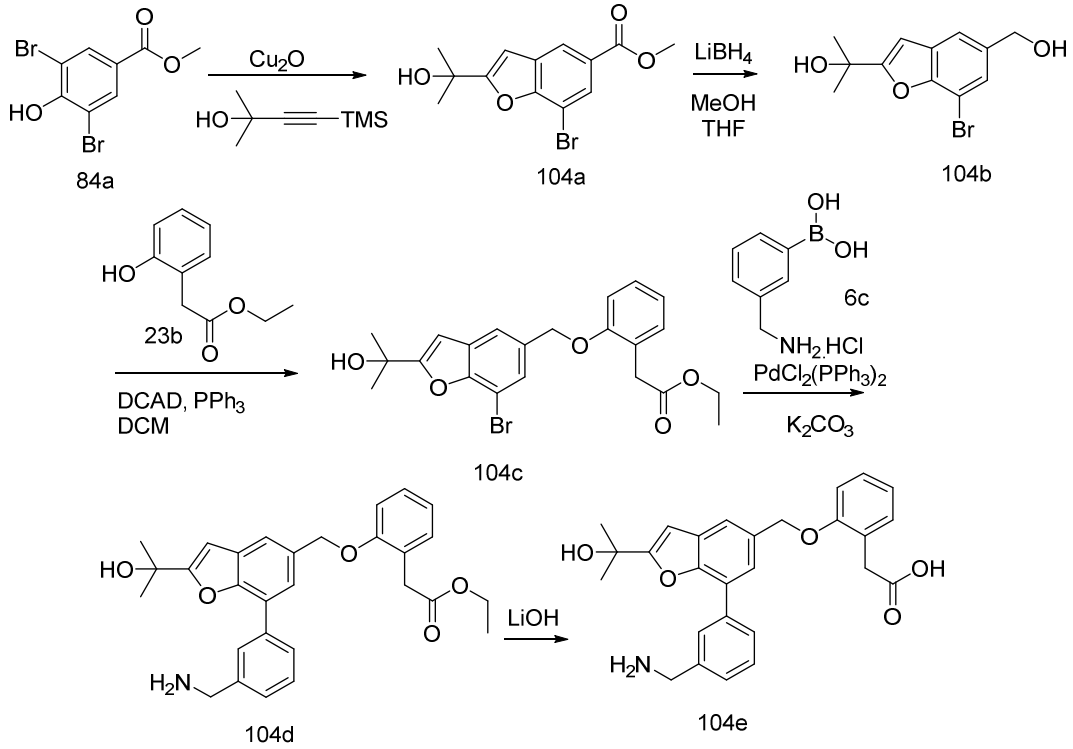
Se preparó el compuesto **103c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-94, a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103b**) (300 mg, 0,49 mmol) en THF (10 mL) usando ácido clorhídrico (2,45 mL, 4,89 mmol) y calentando a 60 °C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103c**) (109 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,53 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -75,83; MS (ES+): 514,3 (M+1); (ES-): 512,3 (M+1); 548,3 (M+Cl).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**103d**)

Se preparó el compuesto **103d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103c**) (78 mg, 0,15 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (19 mg, 0,46

mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**103d**) (39 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,41 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,03 – 7,92 (m, 2H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,60 – 5,47 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -75,81; MS (ES+): 486,3 (M+1); (ES-): 484,3 (M-1), 520,3 (M+Cl).

Esquema-104



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**104e**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**104a**)

Se preparó el compuesto **104a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**84a**) (7 g, 22,59 mmol) en piridina (20 mL) usando 2-metil-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol (3,53 g, 22,59 mmol; CAS#: 5272-33-3) y óxido de cobre(I) (3,23 g, 22,59 mmol). Esto dio, después del tratamiento

posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**104a**) (5 g, 71% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 3,89 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Paso-2: Preparación de 2-(7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-2-il)propan-2-ol (**104b**)

Se preparó el compuesto **104b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**104a**) (4 g, 12,77 mmol) en THF (60 mL) usando $LiBH_4$ (19,16 mL, 38,3 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (1,23 g, 38,3 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-2-il)propan-2-ol (**104b**) (2,86 g, 79 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 5,28 (t, J = 5,8, 1,1 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,53 (s, 6H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104c**)

Se preparó el compuesto **104c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 2-(7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-2-il)propan-2-ol (**104b**) (2,82 g, 9,89 mmol) en DCM (180 mL) usando trifenilfosfina (2,85 g, 10,88 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,87 g, 10,38 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 3,99 g, 10,88 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104c**) (1,8 g, 41 % de rendimiento) como un aceite traslúcido, que se convirtió en un sólido blanco al dejarse en reposo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,47 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104d**)

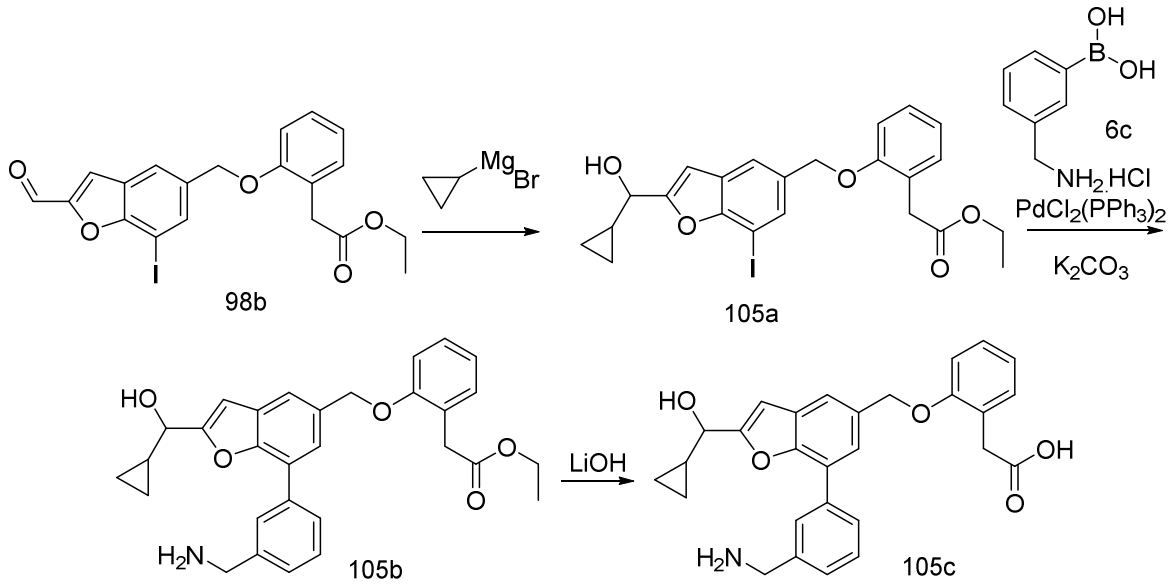
Se preparó el compuesto **104d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104c**) (700 mg, 1,57 mmol) en dioxano (25 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (381 mg, 2,03 mmol), una solución de K_2CO_3 (649 mg, 4,69 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (165 mg, 0,24 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104d**) (585 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,01 – 7,93 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,48 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 5,23 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 474,3 (M+1); (ES-): 508,3 (M+Cl)

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**104e**)

Se preparó el compuesto **104e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**104d**) (70 mg, 0,15 mmol) en MeOH/THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (12,41 mg, 0,30 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (4g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-80%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**104e**) (20 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,88 – 6,67 (m, 2H), 5,50 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 5,25 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,55 (s, 6H); ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,25 – 8,13 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,64 (s, 6H); MS (ES+): 446,3 (M+1); (ES-): 444,4 (M-1), 480,3 (M+Cl).

Esquema-105



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**105c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(ciclopropil(hidroxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105a**)

Se preparó el compuesto **105a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-98, a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (500 mg, 1,08 mmol) en THF (20 mL) usando bromuro de ciclopropilmagnesio (1,0 M en THF, 1,185 mL, 1,185 mmol) a -78 °C. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-((2-(ciclopropil(hidroxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105a**) (227 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 – 6,80 (m, 2H), 5,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,16 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,34 – 1,18 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,59 – 0,28 (m, 4H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105b**)

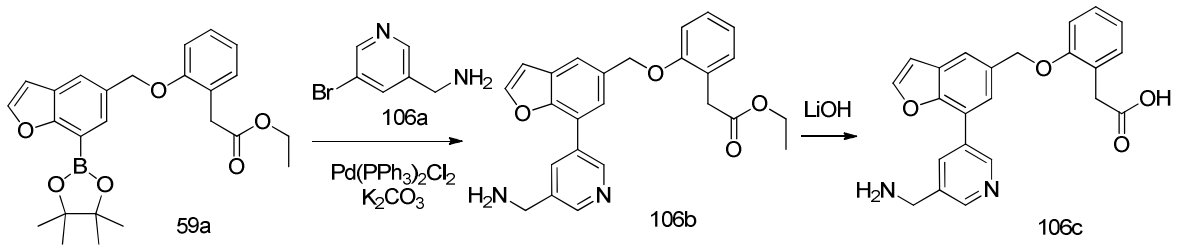
Se preparó el compuesto **105b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(ciclopropil(hidroxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105a**) (227 mg, 0,45 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (109 mg, 0,58 mmol), una solución de K_2CO_3 (186 mg, 1,35 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (47 mg,

0,067 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105b**) (150 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,32 – 1,16 (m, 1H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,58 – 0,48 (m, 2H), 0,48 – 0,37 (m, 2H); MS (ES+): 486,3 (M+1); (ES-): 484,3 (M-1), 520,4 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**105c**)

Se preparó el compuesto **105c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**105b**) (96 mg, 0,20 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (25 mg, 0,6 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**105c**) (50 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,33 – 1,21 (m, 1H), 0,59 – 0,48 (m, 2H), 0,48 – 0,33 (m, 2H); MS (ES+): 458,3 (M+1); 480,3 (M+Na); (ES-): 456,4 (M-1), 492,3 (M+Cl).

Esquema-106



Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**106c**)

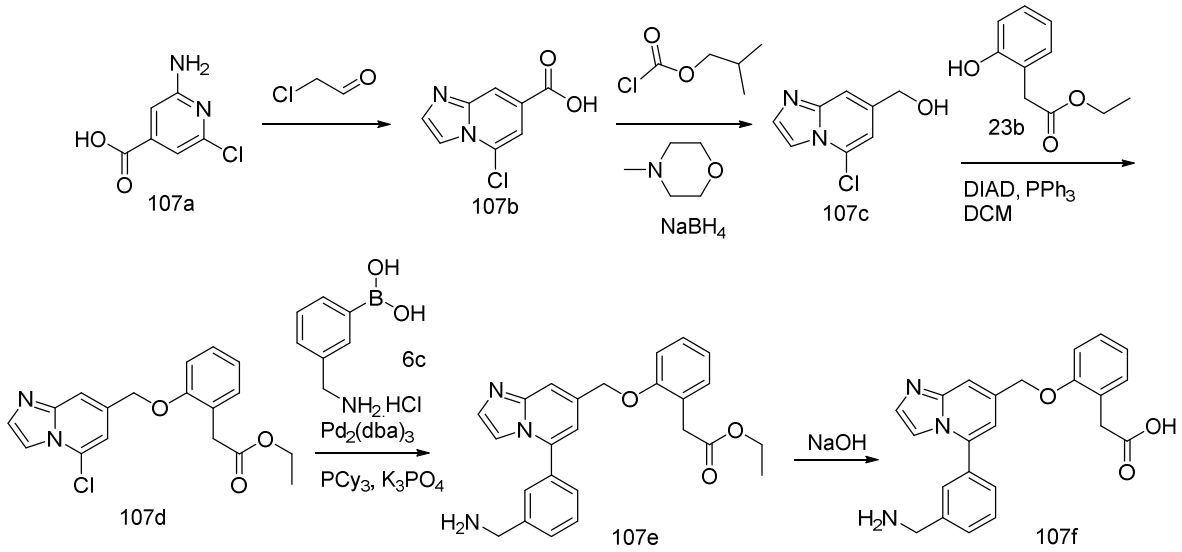
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106b**)

Se preparó el compuesto **106b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (382 mg, 0,88 mmol) en dioxano (10 mL) usando (5-bromopiridin-3-il)metanamina (**106a**) (246 mg, 1,31 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (92 mg, 0,13 mmol) y una solución de K_2CO_3 (363 mg, 2,63 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 95 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106b**) (112 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 417,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**106c**)

Se preparó el compuesto **106c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**106b**) (112 mg, 0,27 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (34 mg, 0,81 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)piridin-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**106c**) (55 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 – 6,77 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); 411,2 (M+Na); (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Esquema-107



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acético (**107f**)

Paso-1: Preparación de ácido 5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (**107b**)

A una solución de ácido 2-amino-6-cloroisonicotínico (**107a**) (0,5 g, 2,90 mmol; CAS# 6313-55-9) en EtOH (20 mL) se agregó 2-cloroacetaldehído (1,47 mL, 11,59 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] para dar ácido 5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (**107b**) (0,45 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H); MS (ES+): 197,0 & 199,1 (M+1); MS (ES-): 195,1 & 197,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de (5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol (**107c**)

Se preparó el compuesto **107c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (**107b**) (0,6 g, 3,05 mmol) usando N-metilmorfolina (0,40 mL, 3,66 mmol) en THF (50 mL), cloroformiato de isobutilo (0,48 mL, 3,66 mmol) y $NaBH_4$ (0,35 g, 9,16 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], (5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol (**107c**) (0,3 g, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 5,8, 1,1 Hz, 2H); MS (ES+): 183,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107d**)

Se preparó el compuesto **107d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metanol (**107c**) (0,15 g, 0,82 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,28 g, 1,07 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,19 g, 1,07 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DIAD, 0,39 g, 1,07 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 2-(2-((5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107d**) (0,2 g, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES-): 343,2 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107e**)

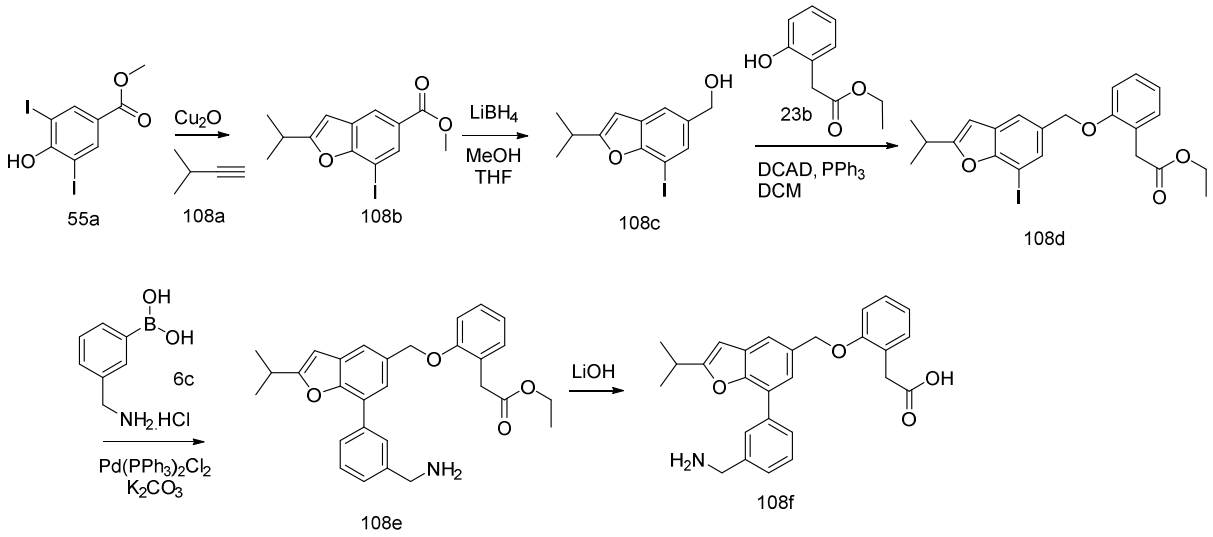
Se preparó el compuesto **107e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107d**) (0,15 g, 0,44 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,12 g, 0,65 mmol), fosfato de tripotasio (solución acuosa 3 M, 0,25 mL, 0,74 mmol), triciclohexilfosfina (0,04 g, 0,13 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,04 g, 0,04 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 120 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107e**) (0,08 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 416,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acético (**107f**)

Se preparó el compuesto **107f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**107e**) 0,07 g, 0,17 mmol) en MeOH/THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (0,61 mL, 1,52 mmol, 2,5 M) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acético (**107f**) (0,01 g, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,67 (dt, J = 14,6, 6,9 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 15,3, 7,7

Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (q, J = 2,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1), 422,3 (M+Cl). pureza HPLC: 95,72%.

Esquema-108



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**108f**)

Paso-1: Preparación de 7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**108b**)

Se preparó el compuesto **108b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (10 g, 24,76 mmol) en piridina (10 mL) usando 3-metilbut-1-ino (**108a**) (1,69 g, 24,76 mmol; CAS#: 598-23-2) y óxido de cobre(I) (1,77 g, 12,38 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**108b**) (5,77 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Paso-2: Preparación de (7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-il)metanol (**108c**)

Se preparó el compuesto **108c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**108b**) (4,77 g, 13,86 mmol) en THF (200 mL) usando $LiBH_4$ (13,86 mL, 27,7 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (1,12 mL, 27,7 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], (7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-il)metanol (**108c**) (2,7 g, 62 % de rendimiento)

como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108d**)

Se preparó el compuesto **108d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-il)metanol (**108c**) (2,7 g, 8,54 mmol) en DCM (50 mL) usando trifenilfosfina (2,46 g, 9,39 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,69 g, 9,39 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 3,45 g, 9,39 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108d**) (2,8 g, 69 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,18 – 2,99 (m, 1H), 1,29 (s, 7H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108e**)

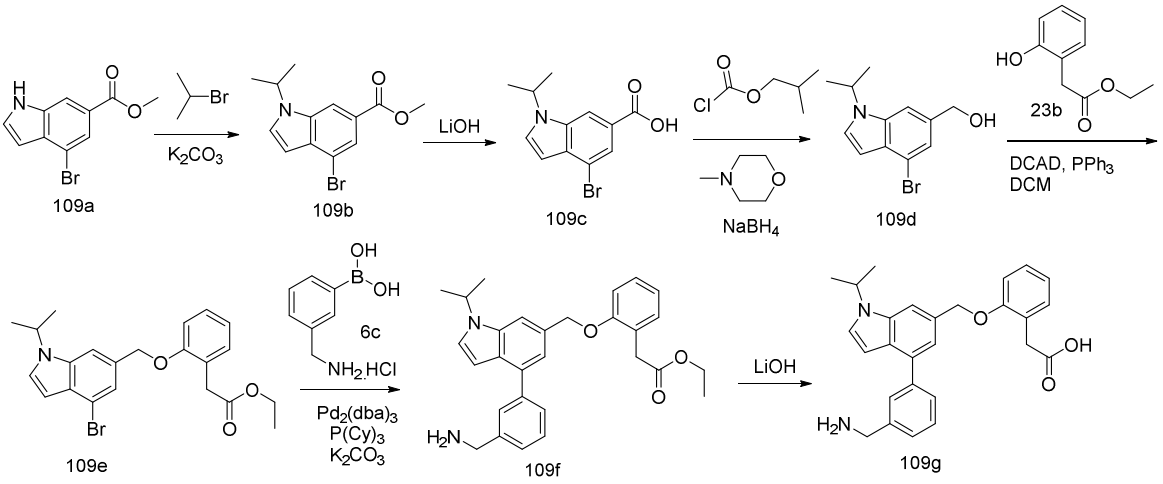
Se preparó el compuesto **108e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108d**) (850 mg, 1,78 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (433 mg, 2,31 mmol), una solución de K_2CO_3 (737 mg, 5,33 mmol) en agua (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (187 mg, 0,27 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108e**) (468 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,18 – 3,04

(m, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 458,3 (M+1); (ES-): 492,3 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**108f**)

Se preparó el compuesto **108f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**108e**) (225 mg, 0,49 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (62 mg, 1,48 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**108f**) (165 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); MS (ES+): 430,3 (M+1); (ES-): 428,4 (M+1); 464,4 (M+Cl).

Esquema-109



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**109g**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109b**)

A una solución de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109a**) (1,5 g, 5,90 mmol; CAS# 882679-96-1) en DMF (10 mL) se agregó 2-bromopropano (1,3 mL, 14,76 mmol), carbonato de potasio (2,86 g, 20,66 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (3x), salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en

columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%] para dar 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109b**) (0,85 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,92 (m Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 297,4 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-carboxílico (**109c**)

Se preparó el compuesto **109c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109b**) (0,8 g, 2,70 mmol) en THF/MeOH (20 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,68 g, 16,21 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-carboxílico (**109c**) (0,7 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES-): 282,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**)

Se preparó el compuesto **109d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-carboxílico (**109c**) (0,75 g, 2,66 mmol) usando N-metilmorfolina (0,35 mL, 3,19 mmol) en THF (100 mL), cloroformiato de isobutilo (0,42 mL, 3,19 mmol) y $NaBH_4$ (0,30 g, 7,97 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-100%], (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**) (0,65 g, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,37 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109e**)

Se preparó el compuesto **109e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**) (0,65 g, 2,42 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,83 g, 3,15 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,57 g, 3,15 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 1,16 g, 3,15 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano

entre 0-60%], 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109e**) (0,12 g, 12 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES-): 428,3 & 430,2 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109f**)

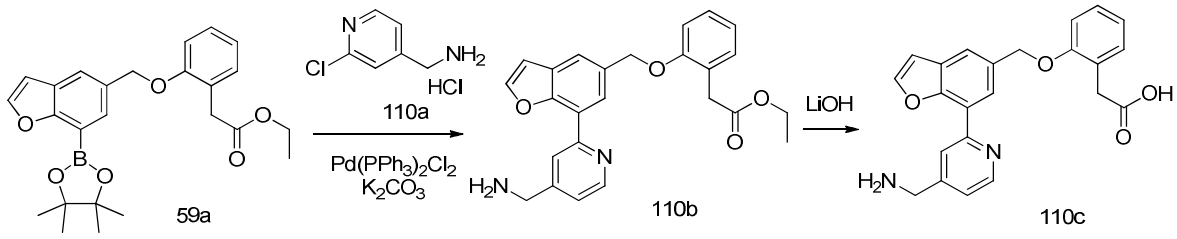
Se preparó el compuesto **109f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109e**) (0,3 g, 0,70 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,2 g, 1,05 mmol), K_2CO_3 (0,29 g, 2,09 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,07 g, 0,11 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109f**) (0,25 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 3H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,81 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 457,5 (M+1); MS (ES-): 491,6 (M+Cl). pureza HPLC: 97,55 %.

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**109g**)

Se preparó el compuesto **109g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109f**) (0,04 g, 0,09 mmol) en THF/MeOH (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,02 g, 0,53 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**109g**) (0,02 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,33 (s, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H),

5,27 (s, 2H), 4,81 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES-): 427,5 (M-1).

Esquema-110



Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**110c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110b**)

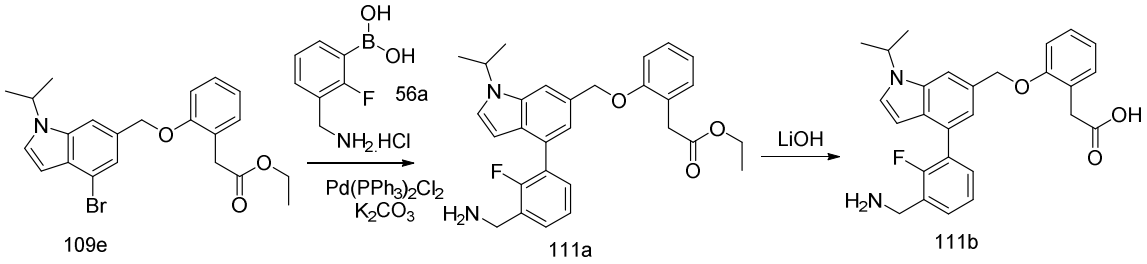
Se preparó el compuesto **110b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (330 mg, 0,76 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de (2-cloropiridin-4-il)metanamina (**110a**) (203 mg, 1,14 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (80 mg, 0,11 mmol) y una solución de K_2CO_3 (314 mg, 2,27 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110b**) (220 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,41 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,23 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,3 (M+1); (ES-): 451,4 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**110c**)

Se preparó el compuesto **110c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**110b**) (133 mg, 0,32 mmol) en MeOH/THF (20 mL) usando

una solución de hidróxido de litio monohidrato (27 mg, 0,64 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**110c**) (72 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,23 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1); (ES-): 387,3 (M-1); 423,3 (M+Cl).

Esquema-111



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**111b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111a**)

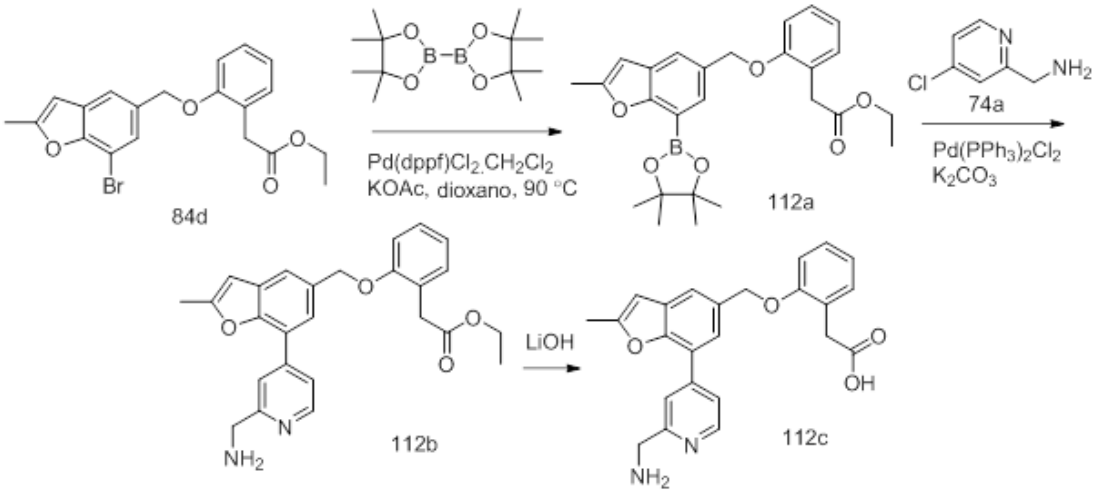
Se preparó el compuesto **111a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109e**) (0,4 g, 0,93 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico **(56a**) (0,29 g, 1,39 mmol), K_2CO_3 (0,39 g, 2,79 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,10 g, 0,14 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111a**) (0,31 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6

Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,90; MS (ES+): 475,4 (M+1); MS (ES-): 509,5 (M+Cl). pureza HPLC: 91,15 %.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**111b**)

Se preparó el compuesto **111b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**111a**) (0,15 g, 0,32 mmol) en THF/MeOH (8 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,066 g, 1,58 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**111b**) (0,03 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,46 (s, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,84; MS (ES+): 447,3 (M+1); MS (ES-): 445,4 (M-1), 481,4 (M+Cl). pureza HPLC: 90,91 %.

Esquema-112



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**112c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112a**)

Se preparó el compuesto **112a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84d**) (5 g, 12,40 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (4,72 g, 18,60 mmol, CAS#: 73183-34-3), acetato de potasio (3,65 g, 37,2 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (1,01 g, 1,240 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112a**) (5,2 g, 93 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 6,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112b**)

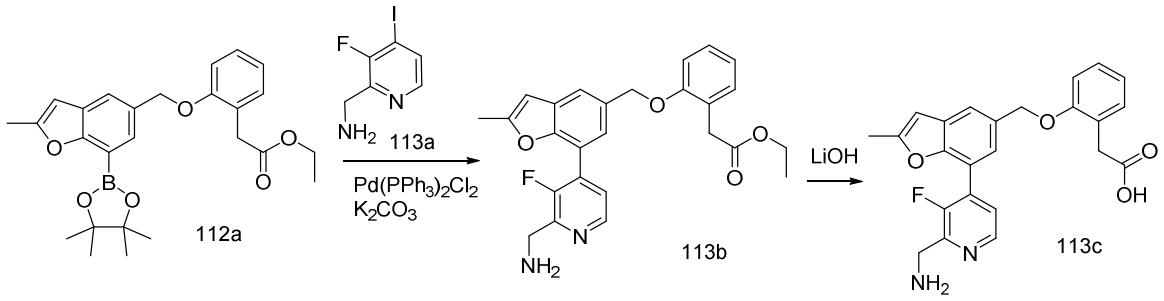
Se preparó el compuesto **112b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112a**) (1,5 g, 3,33 mmol) en dioxano (30 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,71 g, 5,00 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,35 g, 0,500 mmol) y una solución de K_2CO_3 (1,38 g, 9,99 mmol) en agua (5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112b**) (616 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,3 (M+1); (ES-): 465,4 (M+Cl)

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**112c**)

Se preparó el compuesto **112c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112b**) (332 mg, 0,77 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (65 mg, 1,54 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**112c**) (278 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,52 (s, 3H); MS (ES+): 403,3 (M+1); (ES-): 401,3 (M-1), 437,3 (M+Cl).

Esquema-113



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**113c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113b**)

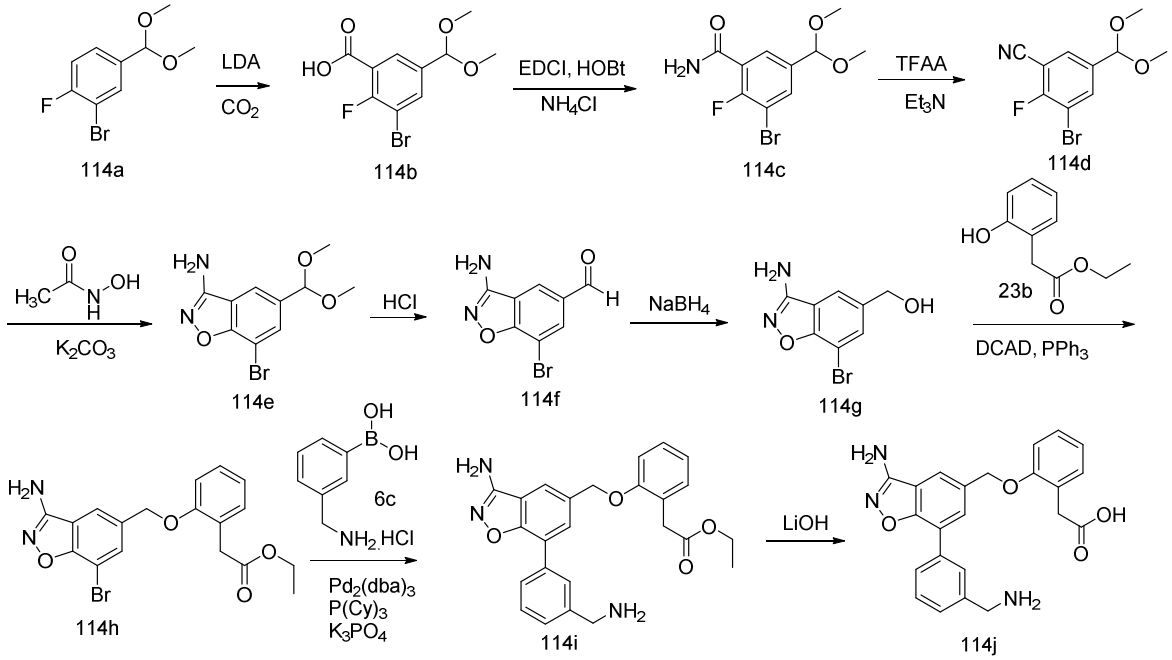
Se preparó el compuesto **113b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**112a**) (500 mg, 1,11 mmol) en dioxano (8 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (200 mg, 0,79 mmol; CAS# 1805589-86-9), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (83 mg, 0,12 mmol) y una solución de K_2CO_3 (329 mg, 2,38 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 1 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113b**) (170 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco.; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J =

5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,78 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,45 (s, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,74; MS (ES+): 449,3 (M+1); (ES-): 483,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**113c**)

Se preparó el compuesto **113c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**113b**) (112 mg, 0,25 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (21 mg, 0,50 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**113c**) (67 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,69 – 8,54 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,45 (s, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,55; MS (ES+): 421,3 (M+1); (ES-): 455,3 (M+Cl).

Esquema-114



Preparación de ácido 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**114j**)

Paso-1: Preparación de ácido 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzoico (**114b**)

A una solución de diisopropilamida de litio (7,23 mL, 14,45 mmol) en THF (30 mL) enfriada a -78 °C se agregó una solución de 2-bromo-4-(dimetoximetil)-1-fluorobenceno (**114a**) (3 g, 12,04 mmol; CAS # 81358-65-8) en THF (10 mL) y se agitó a -78 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se detuvo con hielo seco y se agitó a -78 °C durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), acetato de etilo (100 mL) y se acidificó con HCl 4 N hasta pH 4. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (75 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (75 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzoico (**114b**) (2,56 g, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES-): 291,1 & 293,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzamida (**114c**)

A una suspensión de ácido 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzoico (**114b**) (2,4 g, 8,19 mmol), cloruro de amonio (1,314 g, 24,57 mmol), y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,111 g, 0,819 mmol) en DMF (35 mL) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (2,355 g, 12,28 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,85 mL, 16,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (2 x 75 mL), salmuera (75 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)] para dar 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzamida (**114c**) (435 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 6,2, 2,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,27 (d, J = 0,7 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -108,83; MS (ES-): 326,1 & 328,1 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitrilo (**114d**)

A una solución de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzamida (**114c**) (418 mg, 1,431 mmol) y trietilamina (0,598 mL, 4,29 mmol) en DCM (20 mL) enfriada a 0 °C se agregó por goteo anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,298 mL, 2,147 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (75 mL), se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (50 mL), salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con

hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)] para dar 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitrilo (**114d**) (366 mg, 93%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,28 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d6) δ -103,08.

Paso-4: Preparación de 7-bromo-5-(dimetoximetil)benzo[d]isoxazol-3-amina (**114e**)

A una solución de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitrilo (**114d**) (350 mg, 1,277 mmol) en DMF (12 mL) se agregó N-hidroxiacetamida (288 mg, 3,83 mmol), carbonato de potasio (529 mg, 3,83 mmol) y se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)] para dar 7-bromo-5-(dimetoximetil)benzo[d]isoxazol-3-amina (**114e**) (162 mg, 44%) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,26 (s, 6H); MS (ES-): 321,1 (M + Cl).

Paso-5: Preparación de 3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**114f**)

A una solución de 7-bromo-5-(dimetoximetil)benzo[d]isoxazol-3-amina (**114e**) (155 mg, 0,540 mmol) en THF (4 mL) se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,112 mL, 1,350 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregó más HCl concentrado (0,25 mL) y se continuó agitando la reacción a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) se lavó con $NaHCO_3$ 1 N (40 mL), salmuera (40 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**114f**) (137 mg) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H); MS (ES-): 239,1 (M-1).

Paso-6: Preparación de (3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**114g**)

A una solución de 3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-carbaldehído (**114f**) (135 mg, 0,560 mmol) en THF (15 mL) enfriada a 0 °C se agregó borohidruro de sodio (42,4 mg, 1,120 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 0:1)] para dar (3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**114g**) (101 mg, 78% de rendimiento) como un sólido

blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,42 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,4 Hz, 2H); MS (ES-): 241,2 (M-1).

Paso-7: Preparación de 2-(2-((3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**114h**)

Se preparó el compuesto **114h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**114g**) (95 mg, 0,39 mmol) en DCM (5 mL) usando trifenilfosfina (154 mg, 0,59 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (176 mg, 0,98 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 215 mg, 0,59 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], 2-(2-((3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**114h)** (189 mg) como un sólido blanco; MS (ES-): 439,2 (M+Cl).

Paso-8: Preparación de 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**114i**)

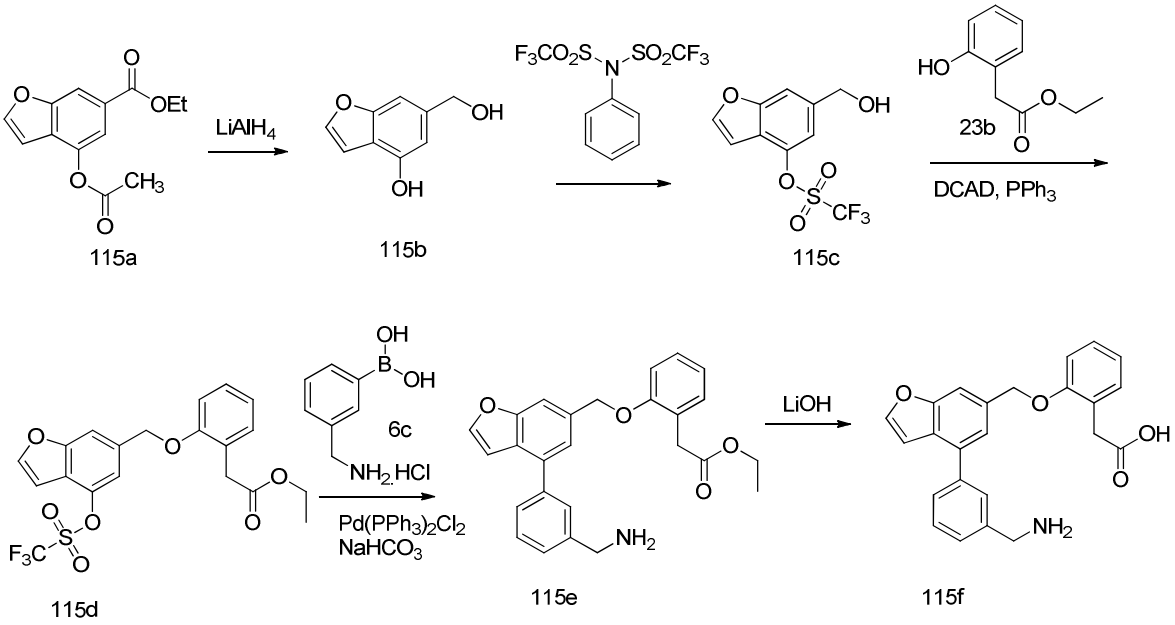
Se preparó el compuesto **114i** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((3-amino-7-bromobenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**114h**) (100 mg, 0,25 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (69 mg, 0,37 mmol), triciclohexilfosfina (41,5 mg, 0,148 mmol), una solución de fosfato de tripotasio (0,14 mL, 0,42 mmol, 3 M), agua (0,1 mL) y $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,074 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar en un microondas a 125 °C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**114i**) (5 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 432,3 (M+1) & 454,3 (M+Na).

Paso-9: Preparación de ácido 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**114j**)

Se preparó el compuesto **114j** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**114i**) (5 mg, 0,012 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (5 mg, 0,12 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/DMA 80 (1:0 hasta 1:2)], ácido 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)fenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**114j**) (3 mg, 64%)

como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 404,2 (M+1); pureza HPLC: 91,21%.

Esquema-115



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**115f**)

Paso-1: Preparación de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**115b**)

A una solución de 4-acetoxibenzofuran-6-carboxilato de etilo (**115a**) (2 g, 8,06 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Yang, Xinye et al; en WO2017036404 (A1)-2017-03-09) en THF (30 mL) enfriada a 0 °C se agregó hidruro de litio y aluminio (0,612 g, 16,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se detuvo cuidadosamente con Na_2SO_4 acuoso 20% (20 mL), agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 y 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)] para dar 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**115b**) (883 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,60 – 6,58 (m, 1H), 5,17 (bs, 1H), 4,49 (bs, 2H); MS (ES-): 163,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ilo (**115c**)

A una solución de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**115b**) (860 mg, 5,24 mmol) en DMF (20 mL) se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (1910 mg, 5,24 mmol), trietilamina (1,460 mL, 10,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (2 x 60 mL), salmuera (60 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)] para dar trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ilo (**115c**) (1,239 g, 80% de rendimiento) como un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,02 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 5,58 – 5,47 (m, 1H), 4,68 – 4,62 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -72,88; MS (ES-): 331,1 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115d**)

Se preparó el compuesto **115d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)benzofuran-4-ilo (**115c**) (1,18 g, 3,98 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (1,567 g, 5,98 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,077 g, 5,98 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 2,194 g, 5,98 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 5:1)], 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115d**) (1,624 g, 89% de rendimiento) como una goma color marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,10 – 7,01 (m, 2H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -72,74; (ES+): 481,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115e**)

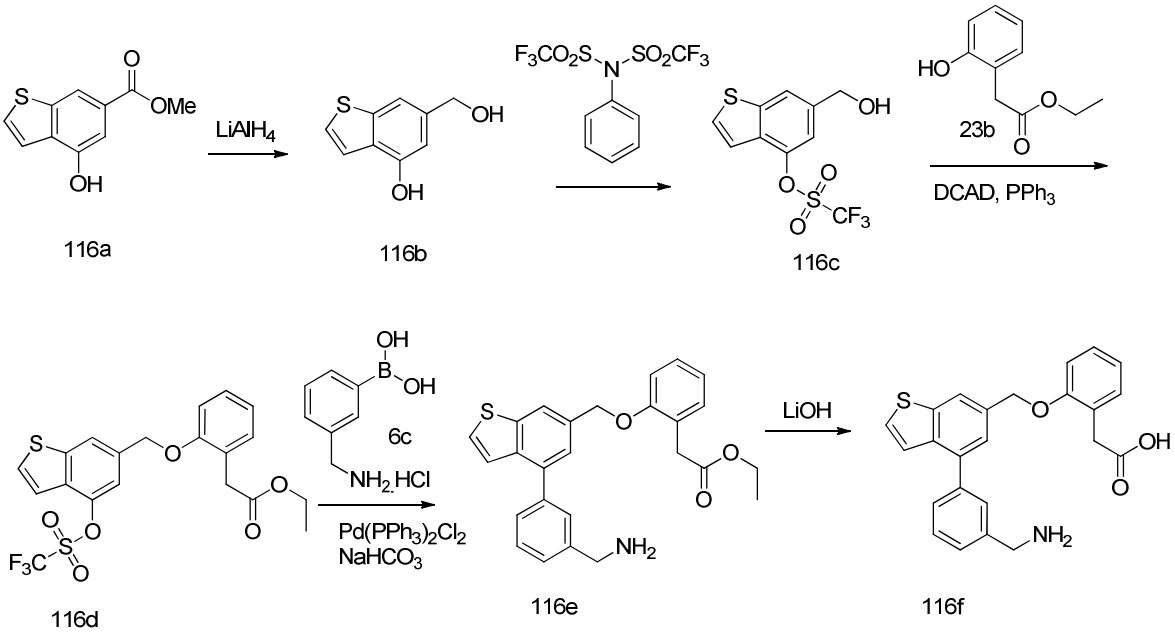
Se preparó el compuesto **115e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115d**) (500 mg, 1,091 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (307 mg, 1,636 mmol), una solución de bicarbonato de sodio (275 mg, 3,27 mmol) en agua (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (230 mg, 0,327 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12

g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115e**) (295 mg, 65% de rendimiento) como una goma marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,56 – 7,33 (m, 4H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 416,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**115f**)

Se preparó el compuesto **115f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115e**) (200 mg, 0,48 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (124 mg, 2,89 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**115f**) (125 mg, rendimiento: 67%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,14 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,39 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1), 410,3 (M+Na); MS (ES-): 386,3 (M-1), 422,2 (M + Cl); pureza HPLC: 99,26%.

Esquema-116



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**116f**)

Paso-1: Preparación de 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (**116b**)

Se preparó el compuesto **116b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-115 a partir de 4-hidroxibenzo[b]tiofen-6-carboxilato de metilo (**116a**) (950 mg, 4,56 mmol; CAS# 314725-14-9) en THF (15) usando hidruro de litio y aluminio (260 mg, 6,84 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (**116b**) (545 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 5,5, 0,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 6,72 – 6,70 (m, 1H), 5,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,49 (m, 2H); MS (ES+): 181,05 (M+1), 203,05 (M+Na); MS (ES-): 179,10 (M-1).

Paso-2: Preparación de trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ilo (**116c**)

Se preparó el compuesto **116c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-116 a partir de 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (**116b**) (535 mg, 2,97 mmol) en DMF (12 mL) usando 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (1082 mg, 2,97 mmol) y trietilamina (0,828 mL, 5,94 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)], trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ilo (**116c**) (720 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,09 (m, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,1 Hz,1H), 7,41 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -73,06; MS (ES+): MS (ES-): 311,10 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116d**)

Se preparó el compuesto **116d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ilo (**116c**) (110 mg, 0,352 mmol) en DCM (4 mL) usando trifenilfosfina (139 mg, 0,53 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (95 mg, 0,53 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 194 mg, 0,53 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de (1:0 hasta 1:1)], etilo 2-(2-((4-

(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116d**) (115 mg, 69% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{1}9F RMN (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -72,96; MS (ES+): 497,1 (M+Na); MS (ES-): 473,1 (M-1).

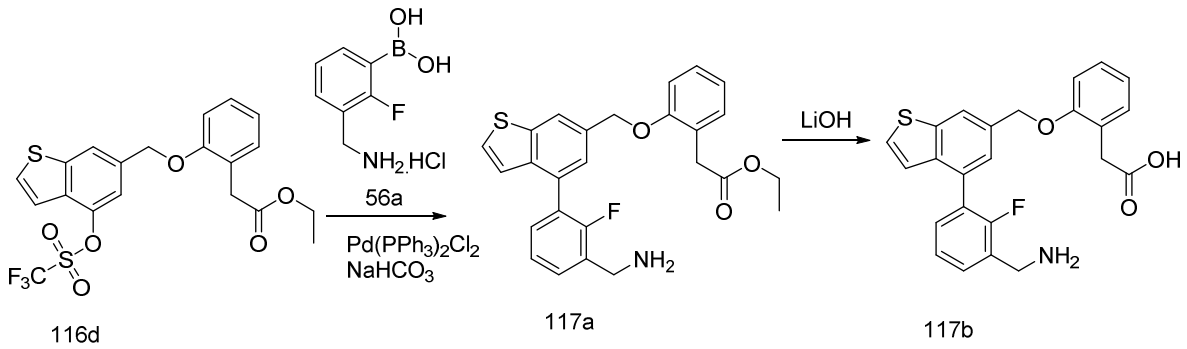
Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116e**)

Se preparó el compuesto **116e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116d**) (172 mg, 0,363 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (102 mg, 0,544 mmol), una solución de bicarbonato de sodio (91 mg, 1,088 mmol) en agua (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (76 mg, 0,109 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 95 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116e**) (38 mg, 24% de rendimiento) como una goma incolora; MS (ES+): 432,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**116f**)

Se preparó el compuesto **116f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116e**) (35 mg, 0,081 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (21 mg, 0,49 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**116f**) (24 mg, 74% de rendimiento) como un sólido blanco opaco ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,45 (s, 2H); MS (ES+): 404,3 (M+1), 426,3 (M+Na); MS (ES-): 402,3 (M-1); pureza HPLC: 90,05%.

Esquema-117



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**117b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117a**)

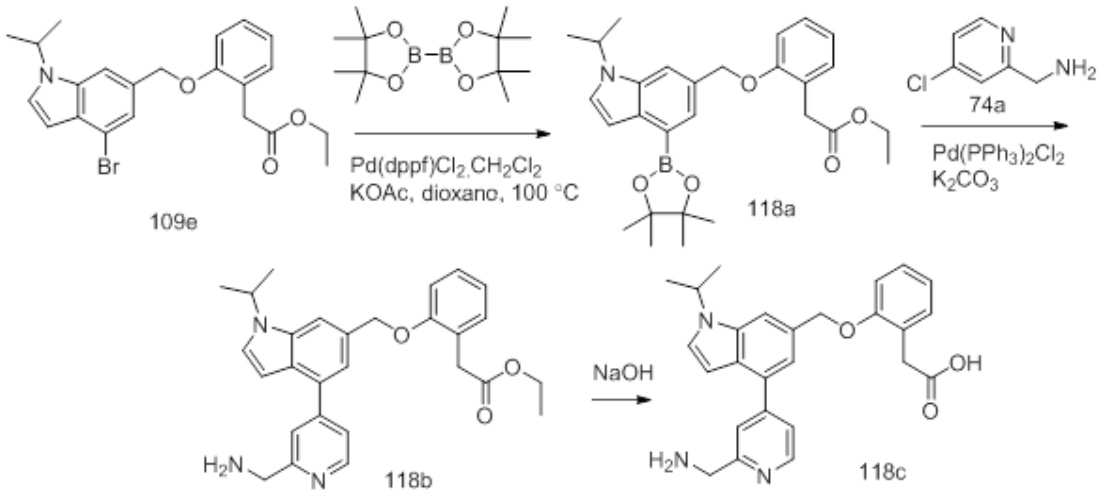
Se preparó el compuesto **117a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116d**) (300 mg, 0,632 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (195 mg, 0,95 mmol), una solución de bicarbonato de sodio (159 mg, 1,9 mmol) en agua (0,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (133 mg, 0,19 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 19:1)], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117a**) (225 mg, 79% de rendimiento) como una goma marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,29; MS (ES+): 450,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**117b**)

Se preparó el compuesto **117b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**117a**) (200 mg, 0,445 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (114 mg, 2,67 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de

HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**117b**) (91 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,48; MS (ES+): 422,1 (M+1); pureza HPLC: 99,60%; Análisis calculado para $C_{24}H_{20}FNO_3S$•1,0 HCl•1,0 H_2O: C, 60,56; H, 4,87; N, 2,94; Cl, 7,45; Encontrado: C, 60,69; H, 4,66; N, 2,95; Cl, 7,22.

Esquema-118



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**118c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118a**)

Se preparó el compuesto **118a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**109e**) (0,9 g, 2,09 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,80 g, 3,14 mmol, CAS#: 73183-34-3), acetato de potasio (0,62 g, 6,27 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,26 g, 0,31 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH 9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118a**) (0,6 g, 60 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J

= 1,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 2,0 Hz, 12H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 479,4 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118b**)

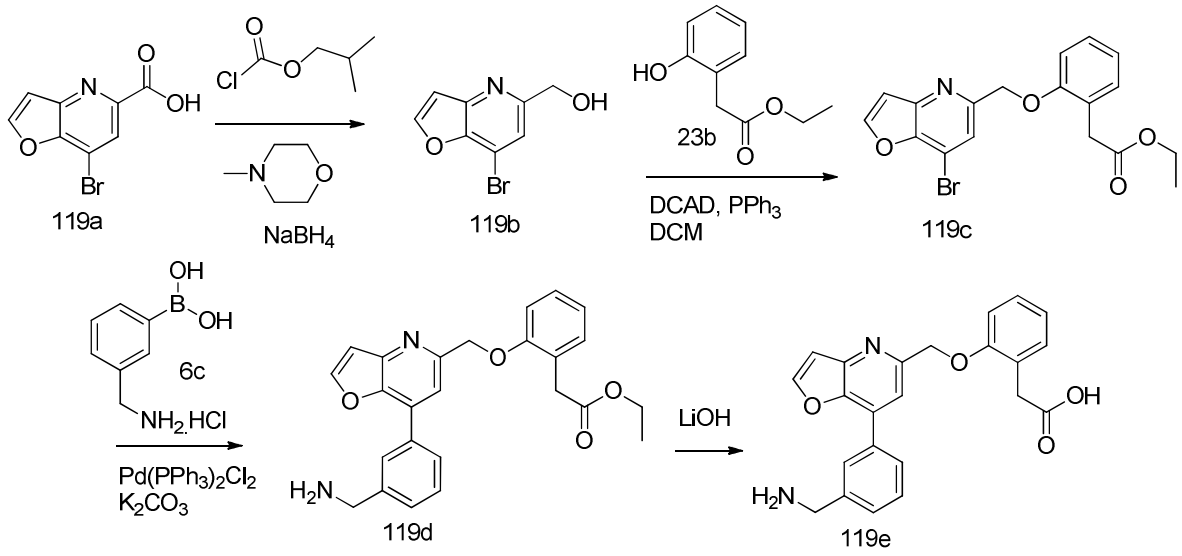
Se preparó el compuesto **118b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118a**) (0,6 g, 1,26 mmol) en dioxano (10 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,216 mL, 1,885 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,13 g, 0,19 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,43 g, 3,14 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118b**) (0,3 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,92 – 4,77 (m, 1H), 4,30 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 458,5 (M+1); MS (ES-): 492,5 (M+Cl). pureza HPLC: 96,70 %.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**118c**)

Se preparó el compuesto **118c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118b**) (0,15 g, 0,33 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (0,07 g, 1,64 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**118c**) (0,04 g, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H),

7,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,84 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).; MS (ES+): 430,5 (M+1); MS (ES-): 428,5 (M-1), 464,5 (M+Cl). pureza HPLC: 96,70 %.

Esquema-119



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**119e**)

Paso-1: Preparación de (7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metanol (**119b**)

Se preparó el compuesto **119b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-carboxílico (**119a**) (800 mg, 3,31 mmol, adquirido de PharmaBlock, PB95208) usando N-metilmorfolina (0,44 mL, 3,97 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,52 mL, 3,97 mmol) y $NaBH_4$ (375 mg, 9,92 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, (7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metanol (**119b**) (580 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H); MS (ES-): 226,0, 227,0 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119c**)

Se preparó el compuesto **119c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metanol (**119b**) (380 mg, 1,67 mmol)

en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (481 mg, 1,83 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (330 mg, 1,83 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 673 mg, 1,83 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119c**) (450 mg, 69% de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 412,1, 414,1 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119d**)

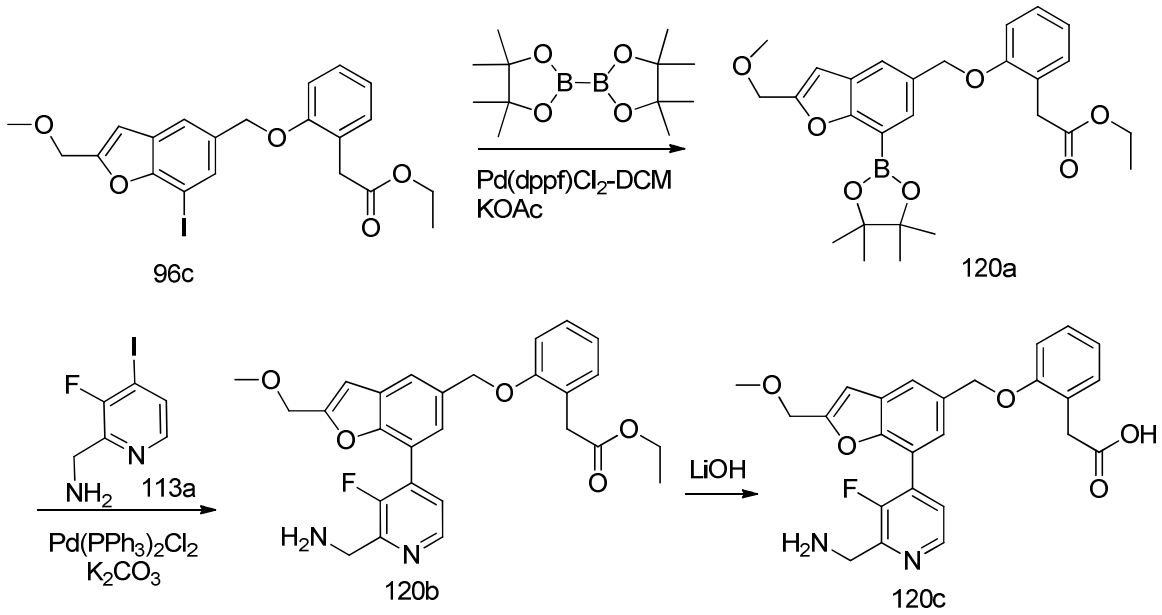
Se preparó el compuesto **119d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119c**) (110 mg, 0,28 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (79 mg, 0,42 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (39,6 mg, 0,056 mmol) y K_2CO_3 (117 mg, 0,85 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119d**) (95 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,13 (s, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,15 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,2 (M+1); (ES-): 415,3 (M-1); 451,2 (M+Cl).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**119e**)

Se preparó el compuesto **119e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**119d**) (60 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando

una solución de hidróxido de litio monohidrato (15 mg, 0,36 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**119e**) (36 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 – 8,34 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,14 (s, 1H), 8,06 (dt, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H); MS (ES+): 389,4 (M+1); (ES-): 387,4 (M-1); 423,4 (M+Cl).

Esquema-120



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**120c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**)

Se preparó el compuesto **120a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**96c**) (3 g, 6,25 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (2,38 g, 9,37 mmol), acetato de potasio (1,84 g, 18,74 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,77 g, 0,94 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**) (1,8 g, 60 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,90 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,04 – 3,98 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,05 – 1,01 (m, 3H); MS (ES+): 503,4 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120b**)

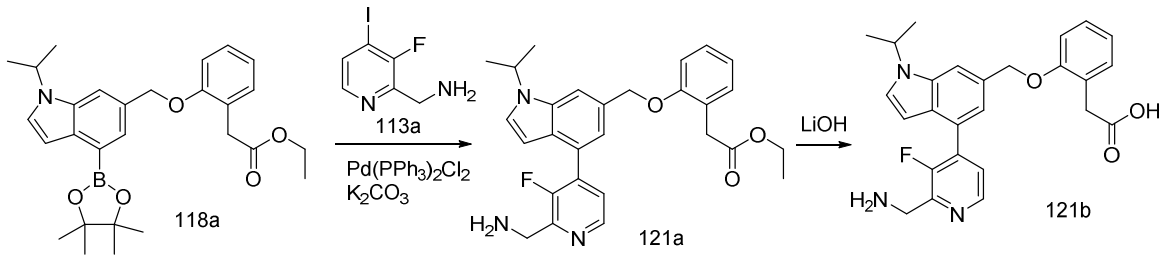
Se preparó el compuesto **120b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**) (1334 mg, 2,78 mmol) en dioxano (10 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) 500 mg, 1,99 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (209 mg, 0,30 mmol) y una solución de K_2CO_3 (823 mg, 5,95 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120b**) (455 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,38 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (339 MHz, DMSO) δ -128,76; MS (ES+): 479,2 (M+1); 501,2 (M+Na); (ES-): 477,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**120c**)

Se preparó el compuesto **120c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120b**) (255 mg, 0,53 mmol) en MeOH/THF (8 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (56 mg, 1,33 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**120c**) (140 mg, 58 % de rendimiento)

como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,63 (dd, J = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,88 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (339 MHz, DMSO) δ -128,57; MS (ES+): 451,2 (M+1); (ES-): 449,3 (M-1).

Esquema-121



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**121b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121a**)

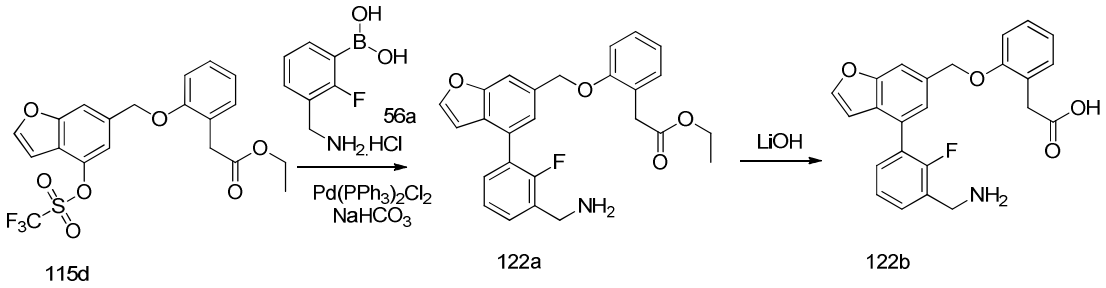
Se preparó el compuesto **121a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**118a**) (0,85 g, 1,79 mmol) en dioxano (10 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (0,3 g, 1,19 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,13 g, 0,18 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,41 g, 2,98 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121a**) (0,1 g, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 475,5 (M+1); MS (ES-): 474,5 (M-1).

Paso-2: Preparación ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**121b**)

Se preparó el compuesto **121b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**121a**) (0,1 g, 0,210 mmol) en MeOH/THF (4 mL) usando una

solución de hidróxido de litio monohidrato (44 mg, 1,05 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**121b**) (0,04 g, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,52 – 8,46 (bs, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,84 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,76; MS (ES+): 448,5 (M+1); MS (ES-): 446,5 (M-1), 482,5 (M+Cl). pureza HPLC: 95,70 %.

Esquema-122



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**122b**)

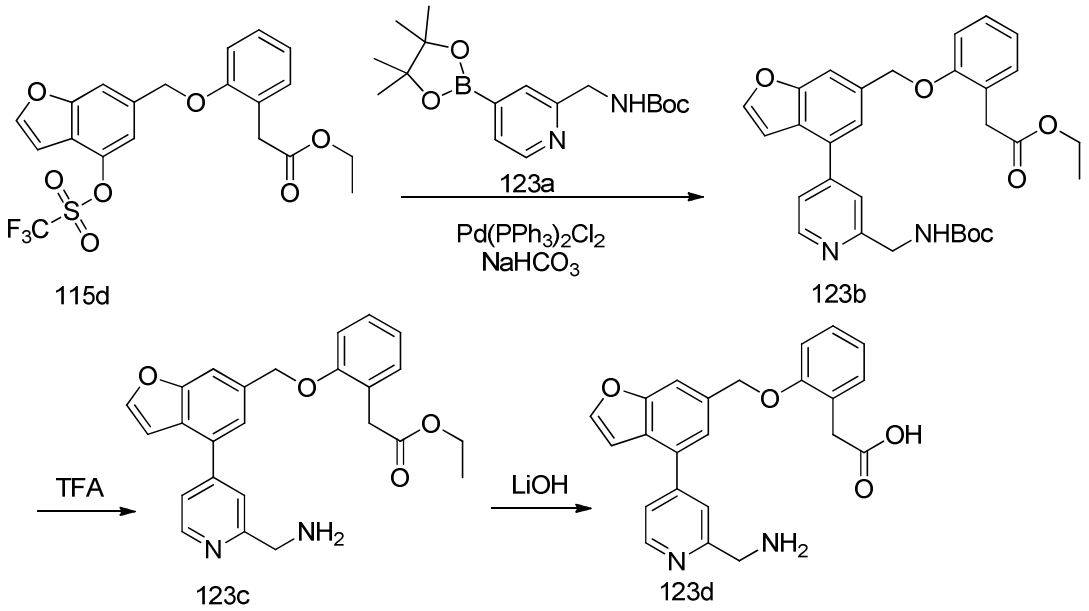
Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**122a**)

Se preparó el compuesto **122a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115d**) (500 mg, 1,091 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (336 mg, 1,636 mmol), una solución de bicarbonato de sodio (275 mg, 3,27 mmol) en agua (1 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (230 mg, 0,327 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 95 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**122a**) (147 mg) como una goma amarilla (147 mg, 31%). MS (ES+): 434,4 (M + 1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**122b**)

Se preparó el compuesto **122b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**122a**) (147 mg, 0,339 mmol) en THF (7 mL) y MeOH (7 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (87 mg, 2,04 mmol) en agua (7 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**122b**)
(44 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanco ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,86 (m, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); MS (ES+): 406,4 (M+1), 428,4 (M+Na); MS (ES-): 404,5 (M-1); pureza HPLC: 96,40%.

Esquema-123



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**123d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123b**)

Se preparó el compuesto **123b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115d**) (500 mg, 1,09 mmol) en dioxano (10 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de tert-butilo (**123a**)

(547 mg, 1,64 mmol; CAS# 1425334-54-8), una solución de bicarbonato de sodio (275 mg, 3,27 mmol) en agua (1 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (230 mg, 0,327 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 95 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123b**) (177 mg, 31%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,62 (dd, *J* = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,77 (m, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 4H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 539,5 (M + Na); MS (ES-): 515,5 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123c**)

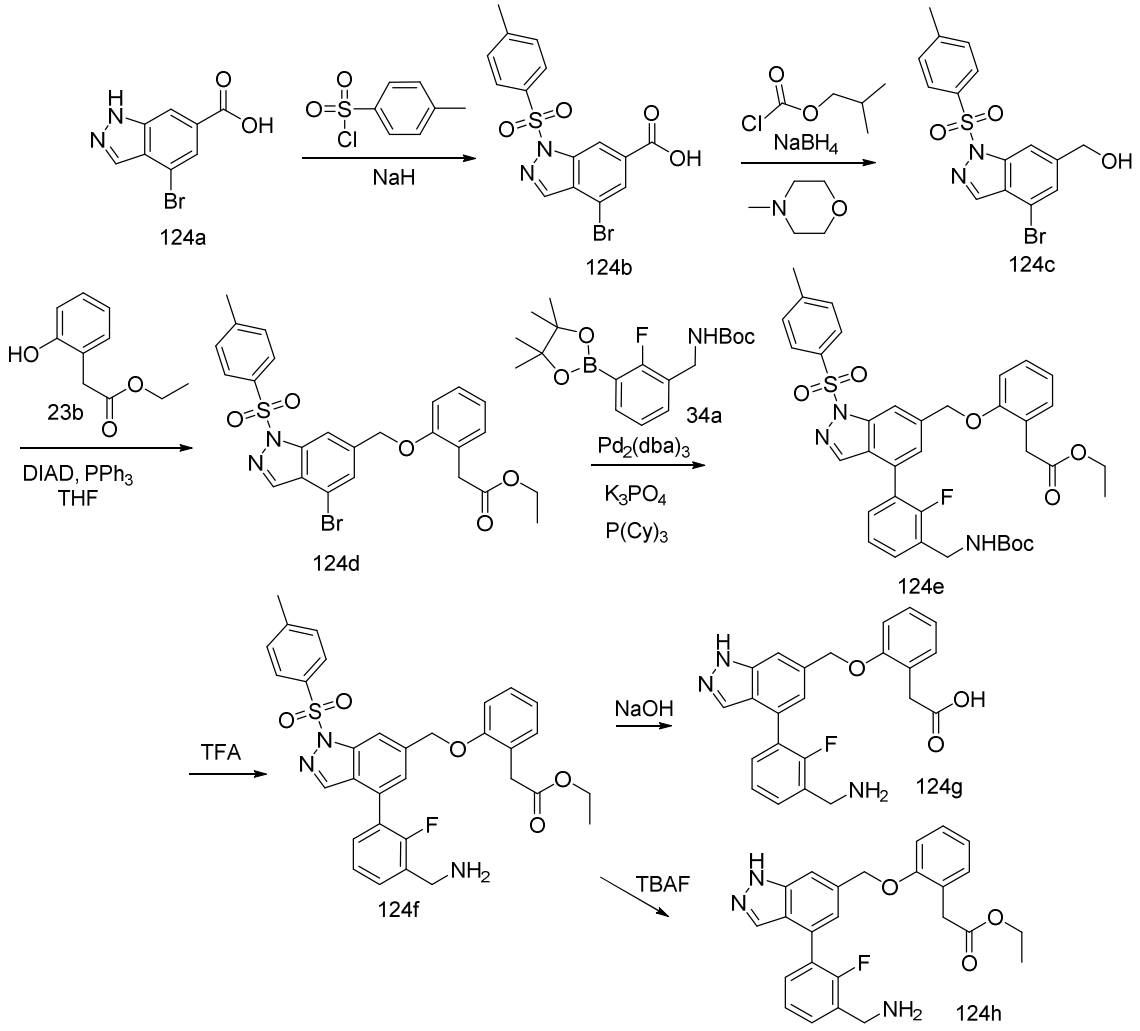
Se preparó el compuesto **123c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123b**) (160 mg, 0,31 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,24 mL, 3,10 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DCM/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123c**) (136 mg, 83% de rendimiento) como una goma color marrón claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,4 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**123d**)

Se preparó el compuesto **123d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**123c**) (100 mg, 0,19 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (62 mg, 1,44 mmol) en agua (7 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**123d**) (25 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 5,2

Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,25 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,45 (s, 2H); MS (ES+): 389,4 (M+1); MS (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Esquema-124



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**124g**) y 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124h**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-carboxílico (**124b**)

Se preparó el compuesto **124b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de ácido 4-bromo-1H-indazol-6-carboxílico (**124a**) (1,00 g, 4,15 mmol; CAS# 885523-43-3) en DMF (25 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 0,332 g, 8,30 mmol), tosil-Cl (0,870 g, 4,56 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-

bromo-1-tosil-1H-indazol-6-carboxílico (**124b**) (1,292 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 395,0, 397,0 (M+2).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metanol (**124c**)

Se preparó el compuesto **124c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-tosil-1H-indazol-6-carboxílico (**124b**) (1,28 g, 3,24 mmol) usando N-metilmorfolina (0,427 mL, 3,89 mmol) en THF (30 mL), cloroformiato de isobutilo (0,51 mL, 3,89 mmol) y $NaBH_4$ (0,368 g, 9,72 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], (4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metanol (**124c**) (0,438 g, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 5,64 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (ES+): 403,1, 405,1 (M+Na); MS (ES-): 479,1, 481,1 (M+Cl), 415,1, 417,1 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124d**)

Se preparó el compuesto **124d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metanol (**124c**) (0,422 g, 1,107 mmol) en THF (25 mL) usando trifenilfosfina (0,377 g, 1,439 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,259 g, 1,439 mmol) y DIAD (0,280 mL, 1,439 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 25 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124d**) (0,406 g, 68 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido; MS (ES+): 543,1, 545,1 (M+2).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124e**)

Se preparó el compuesto **124e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124d**) (400 mg, 0,74 mmol) en dioxano (6 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (0,388 g, 1,104 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,736 mL, 2,208 mmol), triciclohexilfosfina (0,062 g, 0,221 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,067 g, 0,074 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 25g, eluyendo con metanol en DCM

entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124e**) (0,175 g, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 710,3 (M+Na); MS (ES-): 722,2 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124f**)

Se preparó el compuesto **124f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124e**) (0,17 g, 0,247 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,29 mL, 3,71 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124f**) (0,061 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,43 - 8,10 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 588,3 (M+1); MS (ES-): 622,4 (M+Cl).

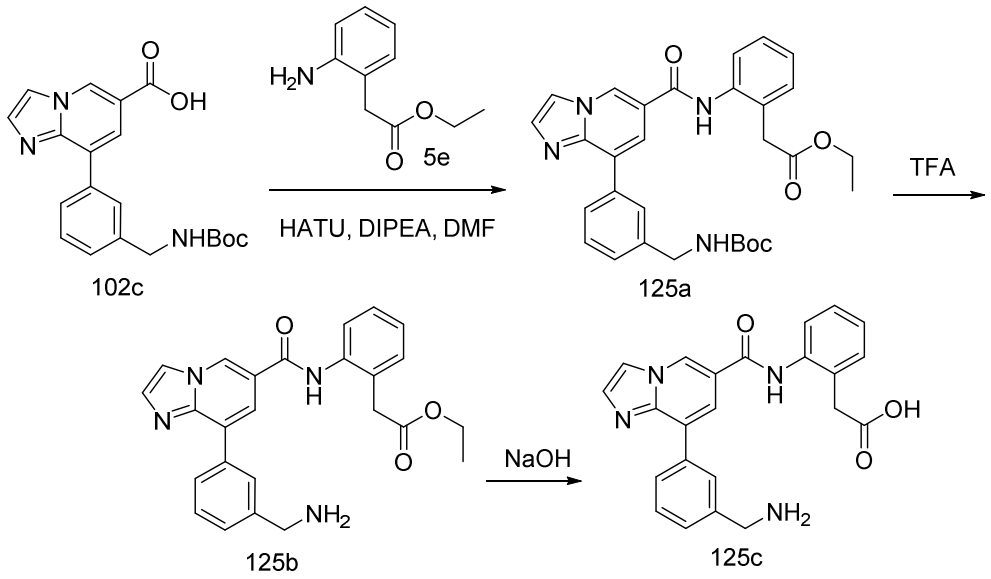
Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**124g**)

Se preparó el compuesto **124g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124f**) (0,058 g, 0,099 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,493 mL, 0,987 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**124g**) (0,027 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,05 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,25 – 4,13 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,45; MS (ES+): 406,3 (M+1), 811,4 (2M+1); MS (ES-): 404,4 (M-1), 440,3 (M+Cl), 809,5 (2M-1); pureza HPLC: 92,19%.

Paso-7: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124h**)

Se preparó el compuesto **124h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-58, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124f**) en THF (20 mL) usando fluoruro de tetrabutilamonio (1,415 g, 5,41 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124h**) (0,014 g, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,38 (s, 4H, intercambiable por D_2O, 3H), 8,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,31 – 4,10 (m, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,55; MS (ES+): 434,4 (M+1); 456,3 (M+Na); MS (ES-): 468,4 (M+Cl); 901,6 (2M+Cl).

Esquema-125



Preparación de ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**125c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**125a**)

Se preparó el compuesto **125a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**102c**) (0,350 g, 0,953 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (0,205 g, 1,143 mmol), DIPEA (0,830 mL, 4,76 mmol) y

HATU (0,543 g, 1,429 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g eluyendo con metanol en DCM entre 0-20%), 2-(2-(8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**125a**) (0,388 g, 77 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; MS (ES-): 527,4 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**125b**)

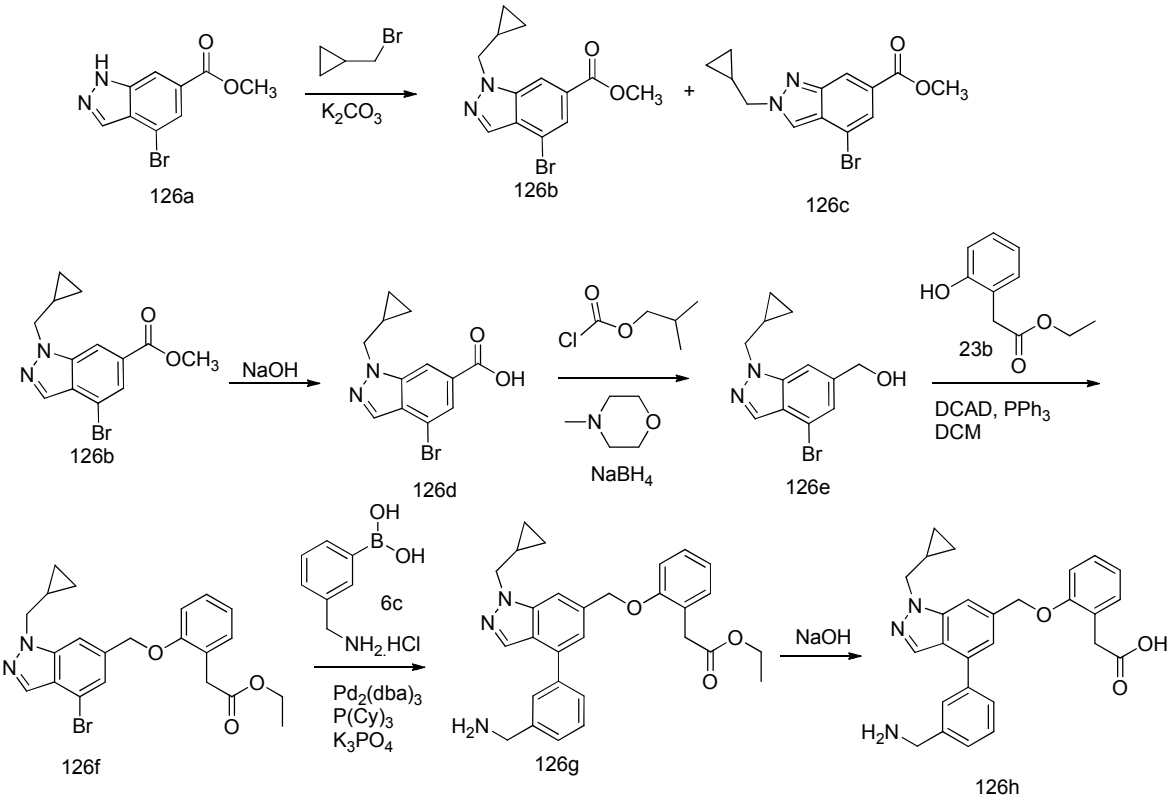
Se preparó el compuesto **125b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(8-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**125a**) (0,371 g, 0,702 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,811 mL, 10,53 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**125b**) (0,138 g, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}HRMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,63 (s, 3H), 8,57 - 8,50 (m, 2H), 8,25 – 8,12 (m, 2H), 8,07 - 7,92 (m, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 429,4 (M+1); MS (ES-): 463,3 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**125c**)

Se preparó el compuesto **125c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**125b**) (0,065 g, 0,152 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,379 mL, 0,758 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(8-(3-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)fenil)acético (**125c**) (0,027 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 10,61 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,48 – 7,22 (m, 4H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 3,72 (s, 2H); MS

(ES+): 401,3 (M+1); 801,5 (2M+1); MS (ES-): 399,3 (M-1); 799,5 (2M-1); pureza HPLC: 98,60%.

Esquema-126



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**126h**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126b**) y 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126c**)

Los compuestos **126b** y **126c** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-109 a partir de 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126a**) (2,103 g, 8,24 mmol; CAS# 885518-47-8) en DMF usando (bromometil)ciclopropano (1,201 mL, 12,37 mmol) y carbonato de potasio (2,279 g, 16,49 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126b**) (0,952 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,39 - 1,21 (m, 1H), 0,56 - 0,36 (m, 4H) y 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126c**) (0,821 g, 32 % de

rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,55 - 1,32 (m, 1H), 0,67 - 0,44 (m, 4H).

Paso-2: Preparación de ácido 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**126d**)

Se preparó el compuesto **126d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126b**) (0,930 g, 3,01 mmol) en THF (5 mL) y metanol (10 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 6,02 mL, 12,03 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**126d**) (0,839 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 - 1,19 (m, 1H), 0,56 - 0,45 (m, 2H), 0,45 - 0,35 (m, 2H); MS (ES+): 293,2 (M-2).

Paso-3: Preparación de (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metanol (**126e**)

Se preparó el compuesto **126e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**126d**) (0,821 g, 2,78 mmol) usando N-metilmorfolina (0,367 mL, 3,34 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo (0,438 mL, 3,34 mmol) y $NaBH_4$ (0,316 g, 8,35 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metanol (**126e**) (0,735 g, 94 % de rendimiento) como un jarabe espeso amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 5,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 5,8, 0,9 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 0,53 - 0,43 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H); MS (ES+): 303,1 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**126f**)

Se preparó el compuesto **126f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metanol (**126e**) (0,722 g, 2,57 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (0,741 g, 2,82 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,509 g, 2,82 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (1,037 g, 2,82 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-50%], 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-

indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**126f**) (1,01 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 465,2, 467,2 (M+Na).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**126g**)

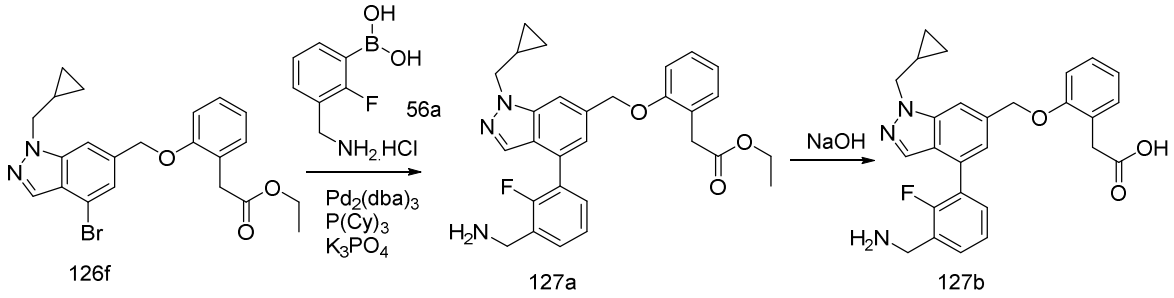
Se preparó el compuesto **126g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**126f**) (0,500 g, 1,128 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,255 g, 1,692 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 2,60 mL, 3,38 mmol), triciclohexilfosfina (0,190 g, 0,677 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,207 g, 0,226 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-40%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**126g**) (119 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,33 – 8,27 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 4,02 – 3,87 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,41 – 1,20 (m, 1H), 1,06 – 0,93 (m, 3H), 0,56 – 0,34 (m, 4H); MS (ES+): 470,4 (M+1); 939,6 (2M+1); MS (ES-): 504,4 (M+Cl), 973,7 (2M+Cl); Análisis calculado para $C_{29}H_{31}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1{,}25H_2O$: C, 65,90; H, 6,58; Cl, 6,71; N, 7,95; Encontrado C, 65,92; H, 6,46; Cl, 7,14; N, 7,94.

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**126h**)

Se preparó el compuesto **126h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**126g**) (0,056 g, 0,119 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,298 mL, 0,596 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**126h**) (0,016 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,1 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,42 – 8,29 (m, 3H,

intercambiable por D_2O), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,40 – 1,20 (m, 1H), 0,53 – 0,35 (m, 4H); MS (ES+): 442,3 (M+1); 883,5 (2M+1); MS (ES-): 440,4 (M-1); 476,3 (M+Cl), 881,7 (2M-1); pureza HPLC: 94,67%.

Esquema-127



Preparación ácido de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**127b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**127a**)

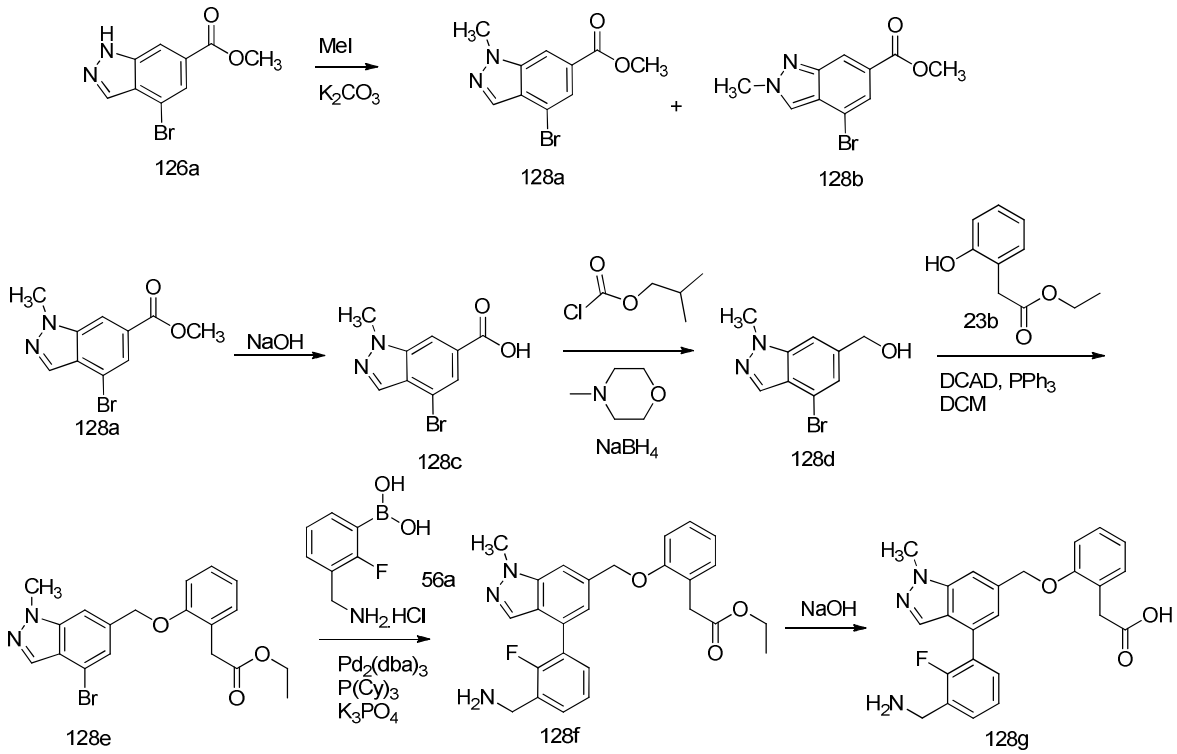
Se preparó el compuesto **127a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**126f**) (0,45 g, 1,015 mmol) en dioxano (6 mL) usando ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (0,257 g, 1,523 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 2,342 mL, 3,05 mmol), triciclohexilfosfina (0,171 g, 0,609 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,186 g, 0,203 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-40%] el compuesto **127a** (0,255 g, 52 % de rendimiento) como base libre, 120 mg de esta base libre se sometieron a cromatografía en columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**127a**) (44 mg, 37%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,02 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,39 – 1,21 (m, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,56 – 0,36 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -

118,61; MS (ES+): 488,3 (M+1); 975,6 (2M+1); MS (ES-): 522,4 (M+Cl); pureza HPLC: 99,48%; Análisis calculado para: $C_{29}H_{30}FN_3O_3 \cdot 2{,}0H_2O \cdot 1{,}0HCl$: C, 62,19; H, 6,30; N, 7,50; Encontrado: C, 62,22; H, 6,23; N, 7,54.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**127b**)

Se preparó el compuesto **127b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**127a**) (0,132 g, 0,271 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,677 mL, 1,354 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**127b**) (0,050 g, 40% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,44 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,01 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,34 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,41 – 1,17 (m, 1H), 0,59 – 0,33 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,56; MS (ES+): 460,3 (M+1); 919,5 (2M+1); MS (ES-): 458,4 (M-1); 494,3 (M+Cl), 917,7 (2M-1); pureza HPLC: 98,97%.

Esquema-128



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**128g**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**128a**) y 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (**128b**)

Los compuestos **128a** y **128b** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-109 a partir de 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126a**) (2,00 g, 8,30 mmol) en DMF usando iodometano (1,291 mL, 20,74 mmol) y carbonato de potasio (4,01 g, 29,0 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**128a**) (1,003 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,86 - 7,81 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H) y 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (**128b**) (0,591 g, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 - 8,22 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico (**128c**)

Se preparó el compuesto **128c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (**128a**) (1,655 g, 6,15 mmol) en THF (15 mL) y metanol (30 mL) usando una solución de hidróxido de sodio

(acuoso 2 M, 12,30 mL, 24,60 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico (**128c**) (1,479 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,15 (s, 3H); MS (ES-): 255,1, 253,0 (M-2).

Paso-3: Preparación de (4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metanol (**128d**)

Se preparó el compuesto **128d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico (**128c**) (1,43 g, 5,61 mmol) usando N-metilmorfolina (0,74 mL, 6,73 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo ((0,883 mL, 6,73 mmol) y $NaBH_4$ (0,636 g, 16,82 mmol) en agua (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], (4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metanol (**128d**) (1,21 g, 5,02 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,41 (td, J = 5,8, 1,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H); MS (ES-): 241,1, 239,1 (M-2).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128e**)

Se preparó el compuesto **128e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metanol (**128d**) (1,2 g, 4,98 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (1,436 g, 5,48 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,987 g, 5,48 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 2,010 g, 5,48 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-100%], 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128e**) (1,22 g, 3,03 mmol, 60,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 5H), 3,67 (s, 2H), 1,08 (t, 3H); MS (ES+): 425,1 (M+Na); MS (ES-): 401,2 (M-2).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128f**)

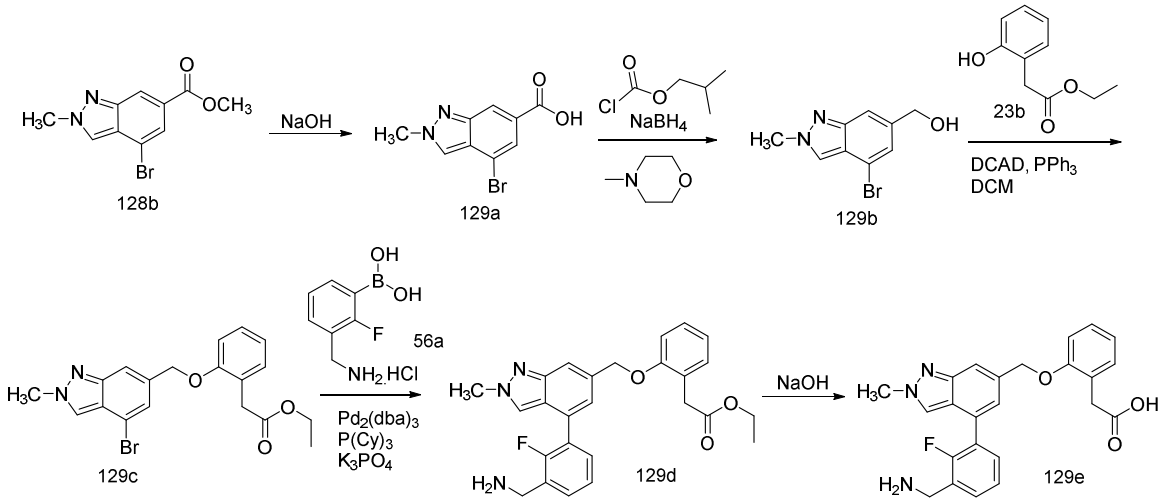
Se preparó el compuesto **128f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128e**) (0,609 g, 1,510 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,383 g, 2,265 mmol), fosfato de tripotasio

(1,3M, 3,48 mL, 4,53 mmol), triciclohexilfosfina (0,254 g, 0,906 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,277 g, 0,302 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-40%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128f**) (0,358 g, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 – 8,36 (m, 3H), 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,22 – 4,15 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,62; MS (ES+): 448,3 (M+1); MS (ES-): 482,3 (M+Cl); pureza HPLC: 98,19%; Análisis calculado para: $C_{26}H_{26}FN_3O_3 \cdot 0{,}25H_2O \cdot 1{,}0HCl$: C, 63,93; H, 5,67; Cl, 7,26; N, 8,60; Encontrado: C, 63,81; H, 5,77; Cl, 7,11; N, 8,62.

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**128g**)

Se preparó el compuesto **128g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128f**) (0,179 g, 0,40 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 1,0 mL, 2,0 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**128g**) (0,079 g, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,44 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,63 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,58; MS (ES+): 420,3 (M+1); 839,5 (2M+1); MS (ES-): 418,3 (M-1); 454,3 (M+Cl), 837,6 (2M-1); pureza HPLC: 98,76%; Análisis calculado para: $C_{24}H_{22}FN_3O_3 \cdot 2{,}0H_2O \cdot 1{,}05HCl$: C, 58,38; H, 5,52; Cl, 7,54; N, 8,51; Encontrado: C, 58,32; H, 5,45; Cl, 7,76; N, 8,56.

Esquema-129



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**129e**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxílico (**129a**)

Se preparó el compuesto **129a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (**128b**) (1,2 g, 4,46 mmol) en THF (15 mL) y metanol (30 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 8,92 mL, 17,84 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxílico (**129a**) (1,06 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 - 7,61 (m, 1H), 4,24 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metanol (**129b**)

Se preparó el compuesto **129b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-carboxílico (**129a**) (1,00 g, 3,92 mmol) usando N-metilmorfolina (0,517 mL, 4,70 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo (0,618 mL, 4,70 mmol) y $NaBH_4$ (0,445 g, 11,76 mmol) en agua (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], (4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metanol (**129b**) (0,684 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,24 (m, 1H), 7,65 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 1H), 5,43 - 5,22 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,34 - 4,02 (m, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129c**)

Se preparó el compuesto **129c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metanol (**129b**) (0,670 g, 2,78

mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (0,802 g, 3,06 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,551 g, 3,06 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (1,122 g, 3,06 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-100%], 2-(2-((4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129c**) (0,681 g, 61 % de rendimiento) como un sólido ceroso blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES+): 425,2, 427,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129d**)

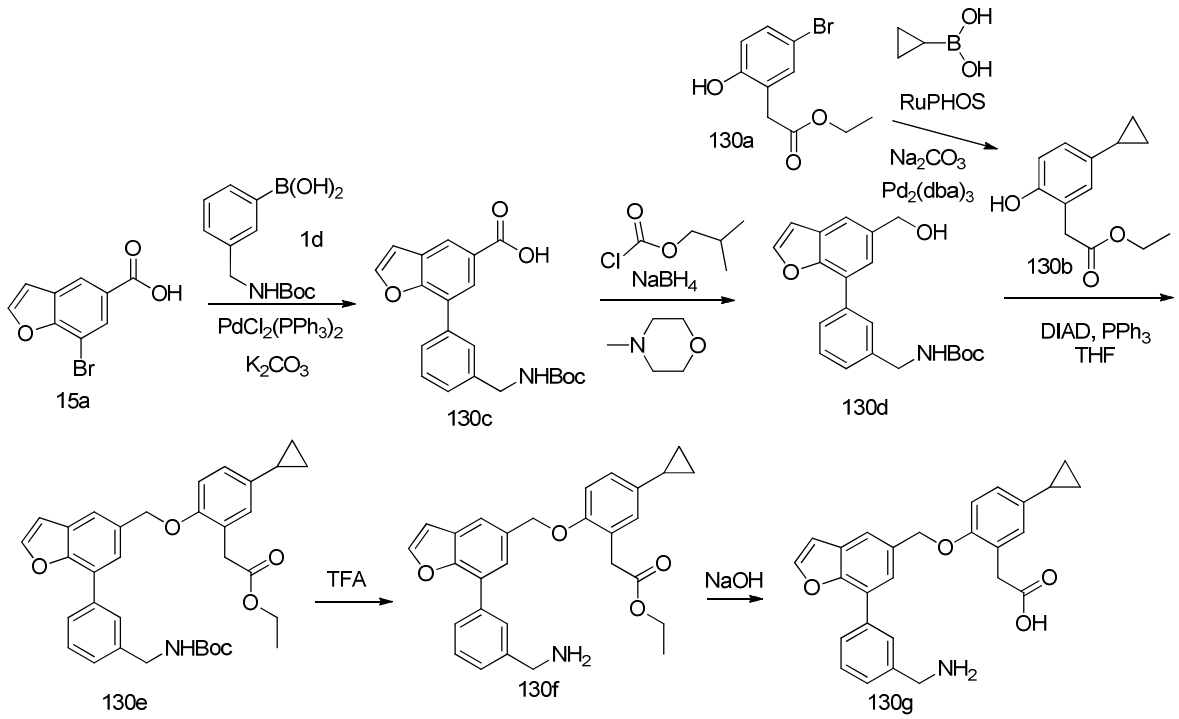
Se preparó el compuesto **129d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129c**) (0,655 g, 1,624 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,412 g, 2,436 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 3,75 mL, 4,87 mmol), triciclohexilfosfina (0,273 g, 0,975 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,297 g, 0,325 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-40%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129d**) (0,458 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,43 – 8,35 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,73 – 7,51 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 5H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,09; MS (ES+): 448,3 (M+1), 895,6 (2M+1); MS (ES-): 482,3 (M+Cl); Análisis calculado para: $C_{26}H_{26}FN_3O_3 \cdot 1{,}75H_2O \cdot 1{,}25HCl$: C, 59,53; H, 5,91;Cl, 8,45; N, 8,01; Encontrado: C, 59,50; H, 5,69;Cl, 9,05;N, 8,01.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**129e**)

Se preparó el compuesto **129e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**129d**) (0,219 g, 0,489 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 1,223 mL, 2,447 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metil-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**129e**) (0,060 g, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 – 8,49 (m, 3H, intercambiable por D_2O), 8,44 – 8,38 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 5H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,96; MS (ES+): 420,3 (M+1); 839,5 (2M+1); MS (ES-): 454,3 (M+Cl), 837,7 (2M-1), 873,5 (2M+Cl); pureza HPLC: 98,12%.

Esquema-130



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acético (**130g**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**130b**)

A una solución de 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**130a**) (0,5 g, 1,93 mmol; CAS # 220801-65-0) en tolueno (20 mL) se agregó ácido ciclopropilborónico (0,249 g, 2,89 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (RuPHOS) (0,090 g, 0,193 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,088 g, 0,096 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (0,82 g, 7,72 mmol) en agua (2

mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-40%] para dar 2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**130b**) (0,256 g, 1,162 mmol, 60,2 % de rendimiento) como un aceite espeso amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 8,8, 8,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 - 0,74 (m, 2H), 0,62 - 0,42 (m, 2H).

Paso-2: Preparación de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**130c**)

Se preparó el compuesto **130c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**15a**) (3 g, 12,45 mmol) en dioxano (100 mL) usando ácido (3-((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenilborónico (**1d**) (4,38 g, 17,42 mmol), una solución de carbonato de potasio (5,16 g, 37,3 mmol) en agua (10 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1,310 g, 1,867 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**130c**) (2,7 g, 7,35 mmol, 59,0 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES-) 366,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**)

Se preparó el compuesto **130d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**130c**) (1,7 g, 4,63 mmol) usando N-metilmorfolina (0,610 mL, 5,55 mmol) en THF (40 mL), cloroformiato de isobutilo (0,729 mL, 5,55 mmol) y $NaBH_4$ (0,525 g, 13,88 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (1,1 g, 3,11 mmol, 67,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz,

1H), 7,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**130e**)

Se preparó el compuesto **130e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (0,400 g, 1,132 mmol) en THF (15 mL) usando trifenilfosfina (0,327 g, 1,245 mmol), 2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**130b**) (0,249 g, 1,132 mmol) y DIAD (0,252 g, 1,245 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**130e**) (0,113 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido ceroso color amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 3H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 - 0,81 (m, 2H), 0,66 - 0,50 (m, 2H); MS (ES+): 578,4 (M+Na); MS (ES-): 590,4 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**130f**)

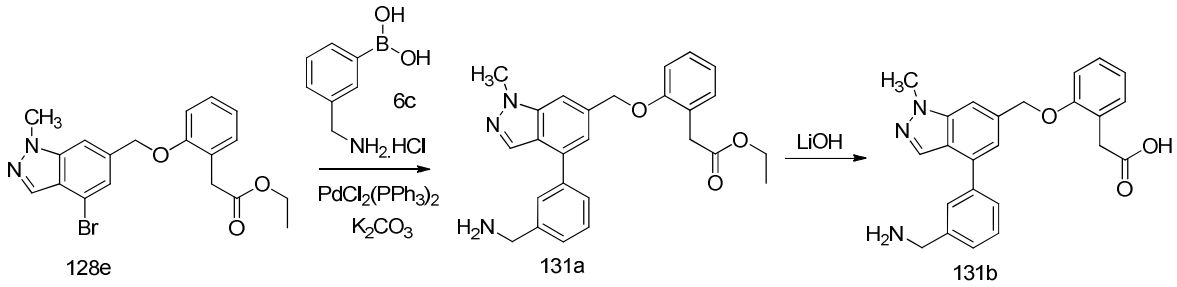
Se preparó el compuesto **130f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**130e**) (0,062 g, 0,112 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,172 mL, 2,232 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**130f**) (0,031 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 456,3 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acético (**130g**)

Se preparó el compuesto **130g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**130f**) (0,030 g, 0,066 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,165 mL, 0,329 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30

g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-ciclopropilfenil)acético (**130g**) (0,008 g, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,36 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,13 – 8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 – 7,50 (m, 3H), 7,05 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,02 – 6,88 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,93 – 1,76 (m, 1H), 0,94 – 0,80 (m, 2H), 0,69 – 0,46 (m, 2H); MS (ES+): 428,3 (M+1), 855,5 (2M+1); MS (ES-): 426,4 (M-1), 462,3 (M+Cl).

Esquema-131



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**131b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131a**)

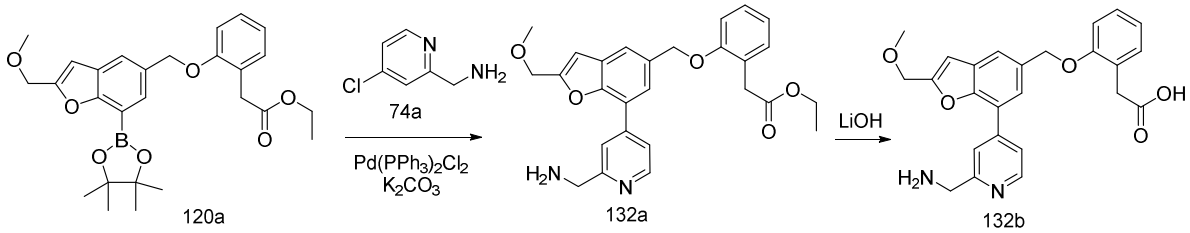
Se preparó el compuesto **131a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128e**) (0,750 g, 1,860 mmol) en dioxano (30 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (0,453 g, 2,418 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$, 0,196 g, 0,279 mmol) y una solución de carbonato de potasio (0,771 g, 5,58 mmol) en agua (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-100%] la base libre del compuesto **131a** (0,395 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco. La base libre (216 mg) se sometió a purificación adicional por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131a**) (0,215 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,31 (s, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,60 (t, J =

7,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,4 (M+1), 859,9 (2M+1); MS (ES-): 464,4 (M+Cl); pureza HPLC: 98,8%.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**131b**)

Se preparó el compuesto **131b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**131a**) (0,175 g, 0,407 mmol) en THF (2 mL) y metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,051 g, 1,22 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**131b**) (0,102 g, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,37 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,15 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 402,2 (M+1), 803,8 (2M+1); MS (ES-): 400,5 (M-1), 436,4 (M+Cl), 801,8 (2M-1); pureza HPLC: 97,33%; Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_3 \cdot 2H_2O \cdot 1{,}25HCl$: C, 59,67; H, 5,89; Cl, 9,17; N, 8,70; Encontrado: C, 59,63; H, 5,53; Cl, 9,64; N, 8,76.

Esquema-132



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**132b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**132a**)

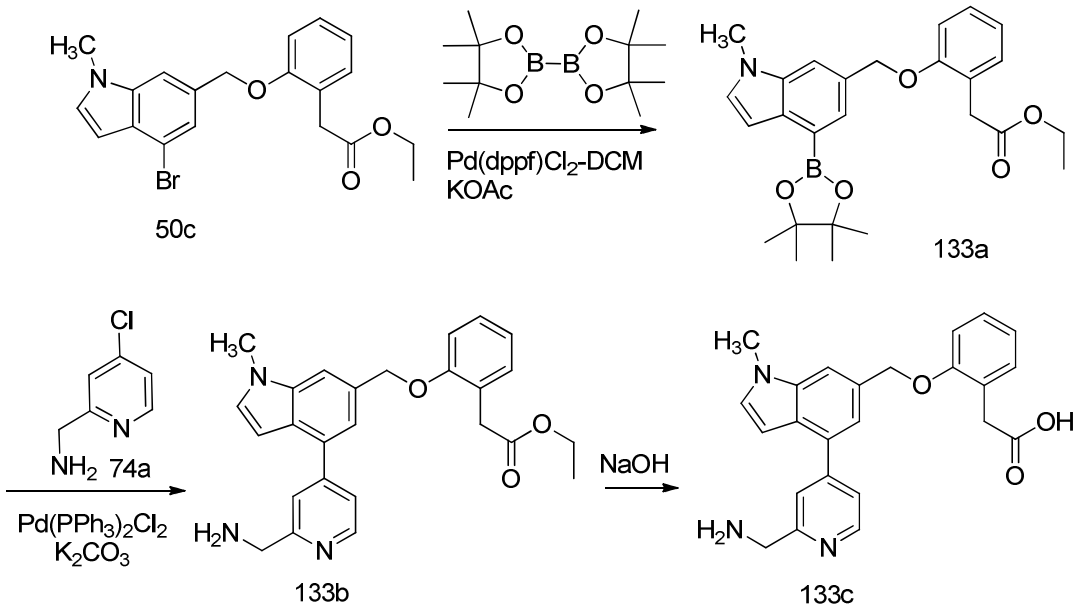
Se preparó el compuesto **132a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**120a**) (600 mg, 1,25 mmol) en dioxano (6

mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (267 mg, 1,874 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (132 mg, 0,19 mmol) y una solución de K_2CO_3 (432 mg, 3,12 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**132a**) (223 mg, 39% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,30 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 461,5 (M+1); (ES-): 495,5 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**132b**)

Se preparó el compuesto **132b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**132a**) (156 mg, 0,34 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (43 mg, 1,02 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**132b**) (105 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,04 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,33 – 4,29 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,34 (s, 3H); MS (ES+): 433,2 (M+1); (ES-): 431,3 (M-1).

Esquema-133



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**133c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133a**)

Se preparó el compuesto **133a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**) (0,78 g, 1,94 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,74 g, 2,91 mmol), acetato de potasio (0,57 g, 5,82 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,24 g, 0,29 mmol) en dioxano anhidro (12 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/Me'OH (9:1) en hexano entre 0-10%], 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133a**) (0,58 g, 67 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 450,4 (M+1), 472,5 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133b**)

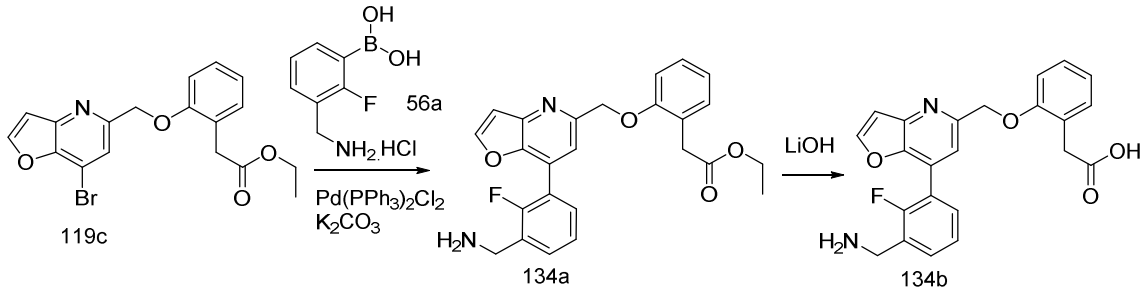
Se preparó el compuesto **133b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133a**) (0,65 g, 1,45 mmol) en dioxano (6 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,22 mL, 1,88 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,15 g, 0,22 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,50 g, 3,62 mmol) en agua (0,8 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un

baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133b**) (0,1 g, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 430,5 (M+1); MS (ES-): 428,5 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**133c**)

Se preparó el compuesto **133c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133b**) (0,1 g, 0,23 mmol) en MeOH/THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,05 g, 1,16 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**133c**) (0,04 g, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 402,4 (M+1); MS (ES-): 400,5 (M-1), 436,4 (M+Cl). pureza HPLC: 98,98 %.

Esquema-134



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**134b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134a**)

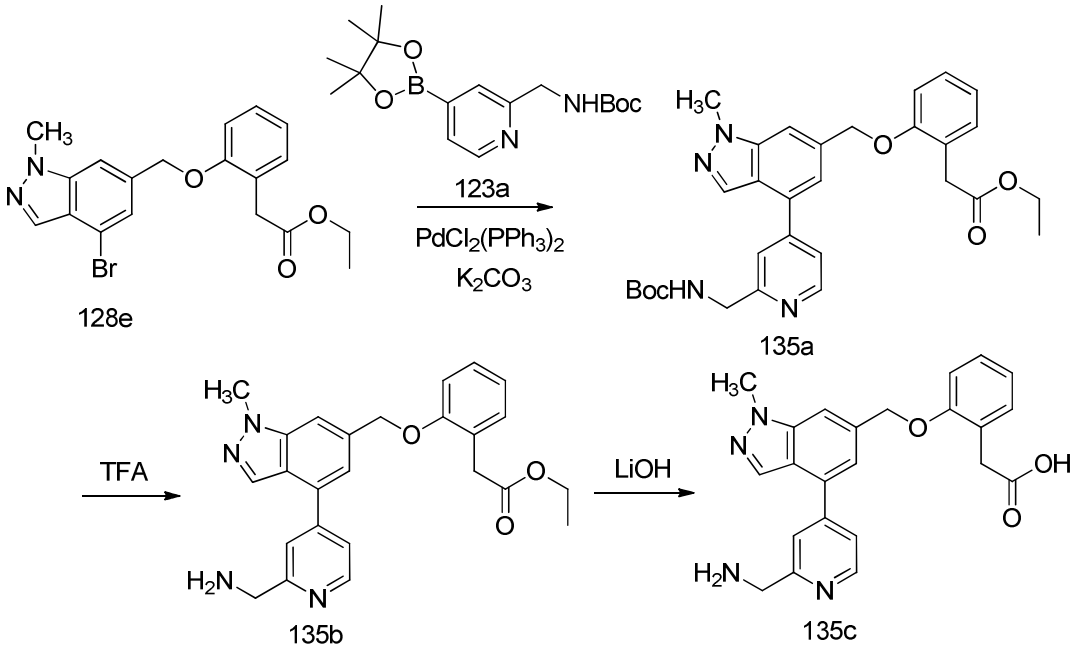
Se preparó el compuesto **134a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo

(**119c**) (120 mg, 0,31 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (95 mg, 0,46 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (43 mg, 0,062 mmol) y K_2CO_3 (127 mg, 0,92 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134a**) (102 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,89; MS (ES+): 435,2 (M+1); (ES-): 433,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**134b**)

Se preparó el compuesto **134b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**134a**) (60 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (15 mg, 0,36 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**134b**) (50 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,46 – 8,34 (m, 4H, intercambiable por D_2O, 3H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,61 – 7,58 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 7,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,19 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 407,2 (M+1); (ES-): 405,3 (M-1).

Esquema-135



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**135c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135a**)

Se preparó el compuesto **135a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128e**) (700 mg, 1,736 mmol) en dioxano (30 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (**123a**) (1,160 g, 3,47 mmol), K_2CO_3 (0,720 g, 5,21 mmol) en agua (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,183 g, 0,260 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135a**) (0,539 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 553,5 (M+Na); MS (ES-): 529,6 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135b**)

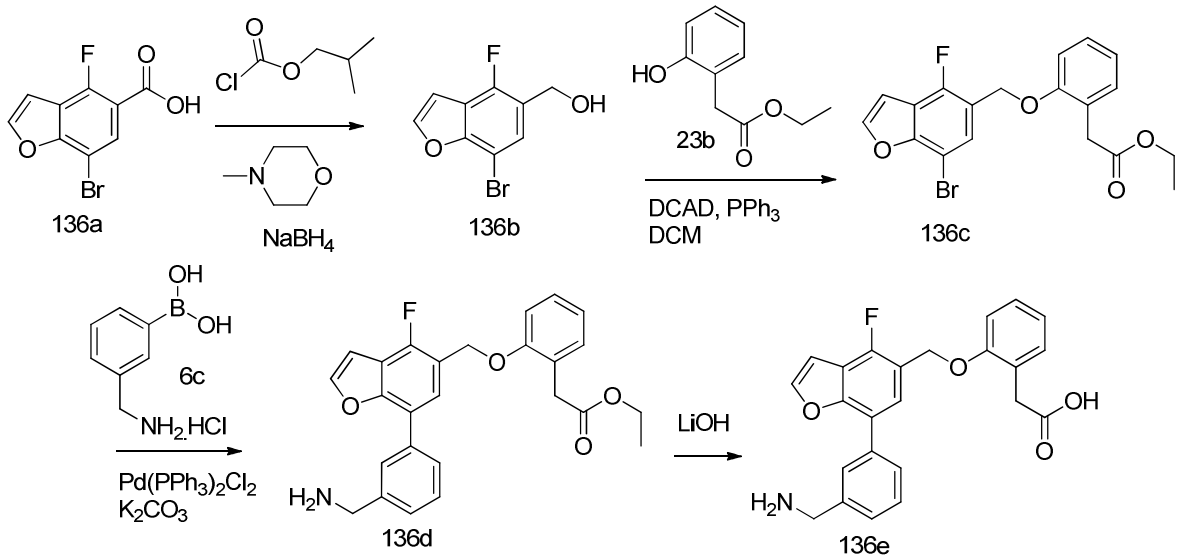
Se preparó el compuesto **135b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135a**) (0,523 g, 0,986 mmol) en DCM (30 mL) usando TFA (0,759 mL, 9,86 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, la sal de

TFA del compuesto **135b** (0,537 g, 100 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo. Se sometieron 239 mg de esta sal de TFA de **135b** a purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135b**) (0,073 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 – 8,74 (m, 1H), 8,43 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,38 – 8,35 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,4 (M+1), 861,8 (2M+1); MS (ES-): 465,5 (M+Cl); pureza HPLC: 97,33%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**135c**)

Se preparó el compuesto **135c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**135b**) (0,238 g, 0,437 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (8 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,092 g, 2,185 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**135c**) (0,092 g, 0,229 mmol, 52,3 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (bs, 1 H, intercambiable por D_2O), 8,81 – 8,72 (m, 1H), 8,44 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,37 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,92 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 403,4 (M+1), 805,7 (2M+1); MS (ES-): 401,4 (M-1), 437,4 (M+Cl), 803,7 (2M-1); pureza HPLC: 94,73%; Análisis calculado para: $C_{23}H_{22}N_4O_3 \cdot 2{,}0H_2O \cdot 2{,}0HCl$: C, 54,02; H, 5,52; Cl, 13,87; N, 10,96; Encontrado: C, 53,79; H, 5,52; Cl, 13,62; N, 10,90.

Esquema-136



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**136e**)

Paso-1: Preparación de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**136b**)

Se preparó el compuesto **136b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxílico (**136a**) (900 mg, 3,47 mmol, adquirido de PharmaBlock, PB95207) usando N-metilmorfolina (0,44 mL, 3,97 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,55 mL, 4,17 mmol) y $NaBH_4$ (394 mg, 10,42 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**136b**) (760 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (dt, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 6,4, 0,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126,62.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136c**)

Se preparó el compuesto **136c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**136b**) (760 mg, 3,10 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (895 mg, 3,41 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (615 mg, 3,41 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 1253 mg, 3,41 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136c**) (758mg, 60 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,63; MS (ES+): 407,0 y 409,0 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136d**)

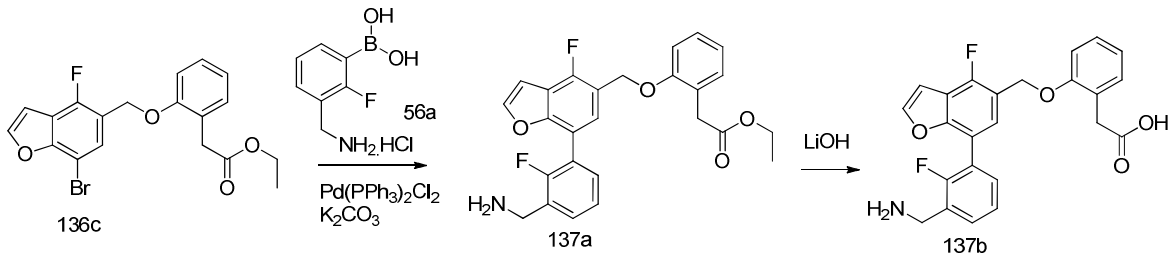
Se preparó el compuesto **136d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136c**) (120 mg, 0,29 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (83 mg, 0,44 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (41 mg, 0,059 mmol) y K_2CO_3 (122 mg, 0,88 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136d**) (98 mg, 77% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,33 – 7,16 (m, 4H), 6,93 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,64; MS (ES+): 434,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**136e**)

Se preparó el compuesto **136e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136d**) (60 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (15 mg, 0,36 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**136e**) (28 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21

(s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,42 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,33 – 7,13 (m, 4H), 6,92 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,22 – 4,03 (m, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,69; MS (ES+): 406,2 (M+1); (ES-): 404,2 (M-1).

Esquema-137



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**137b**)

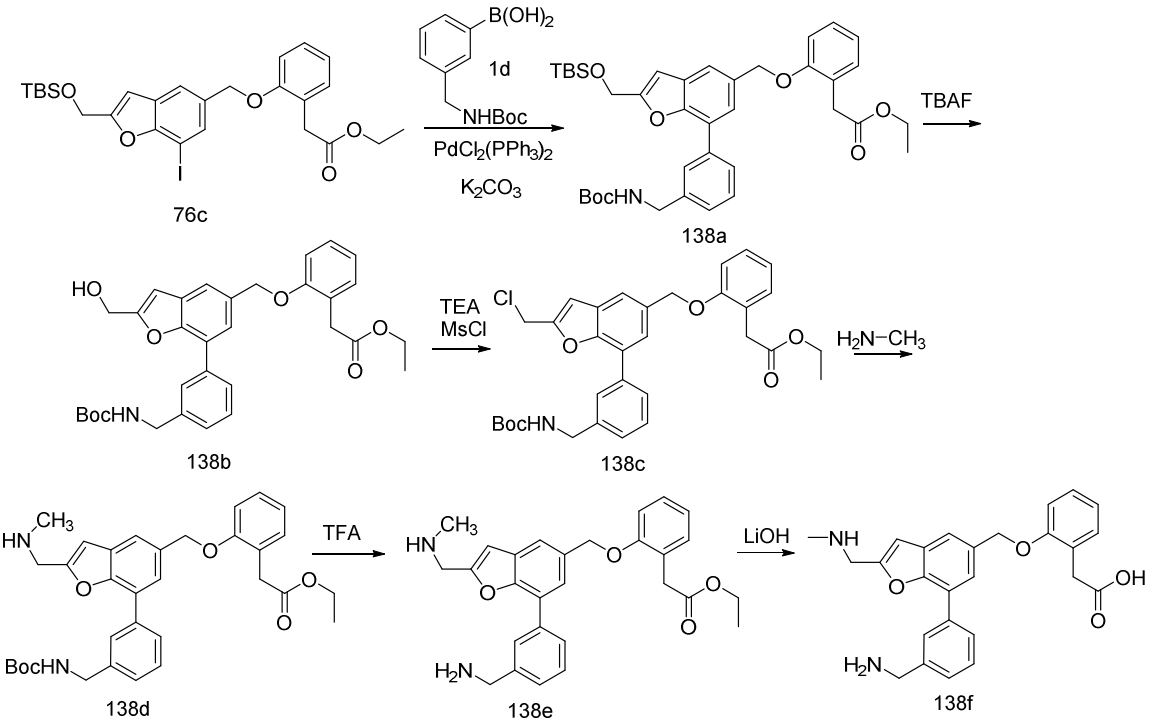
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**137a**)

Se preparó el compuesto **137a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136c**) (140 mg, 0,34 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (106 mg, 0,52 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (48 mg, 0,069 mmol) y K_2CO_3 (143 mg, 1,03 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**137a**) (112 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,15 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,65 (td, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,85 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,67, -123,58; MS (ES+): 452,2 (M+1); pureza HPLC: 96,40%.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**137b**)

Se preparó el compuesto **137b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**137a**) (75 mg, 0,17 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (17 mg, 0,42 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**137b**) (41 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,55 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,12 (m, 4H), 6,92 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,47, -123,58; MS (ES+): 424,2 (M+1); (ES-): 422,2 (M-1).

Esquema-138



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**138f**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138a**)

Se preparó el compuesto **138a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**) (9,2 g, 15,85 mmol) en dioxano (80 mL) usando ácido (3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (**1d**) (7,92 g, 23,77 mmol), una solución de carbonato de potasio (6,57 g, 47,5 mmol) en agua (30 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1,11 g, 1,59 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138a**) (9,1 g, 13,79 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138b**)

Se preparó el compuesto **138b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-58 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138a**) (9,1 g, 13,79 mmol) en THF (60 mL) usando TBAF (1M en THF) (17,2 mL, 17,24 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138b**) (5,58 g, 74 % de rendimiento) como un semisólido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,51 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 5,9, 0,8 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138b**) (2,39 g, 4,38 mmol) en DCM (50 mL) a 0°C se agregó cloruro de metansulfonilo (0,38 mL, 4,82 mmol) y TEA (0,92 mL, 6,57 mmol). La mezcla se agitó durante 1h a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera (2x), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%] para dar 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (2,2 g, 89 % de rendimiento)

como un sólido blanco; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 – 7,66 (m, 3H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 586,3 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138d**)

Una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (400 mg, 0,71 mmol) y metanamina (2 M en THF, 7,0 mL, 14,18 mmol) se calentó a 80 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] para dar 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138d**) (320 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 3H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 559,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138e**)

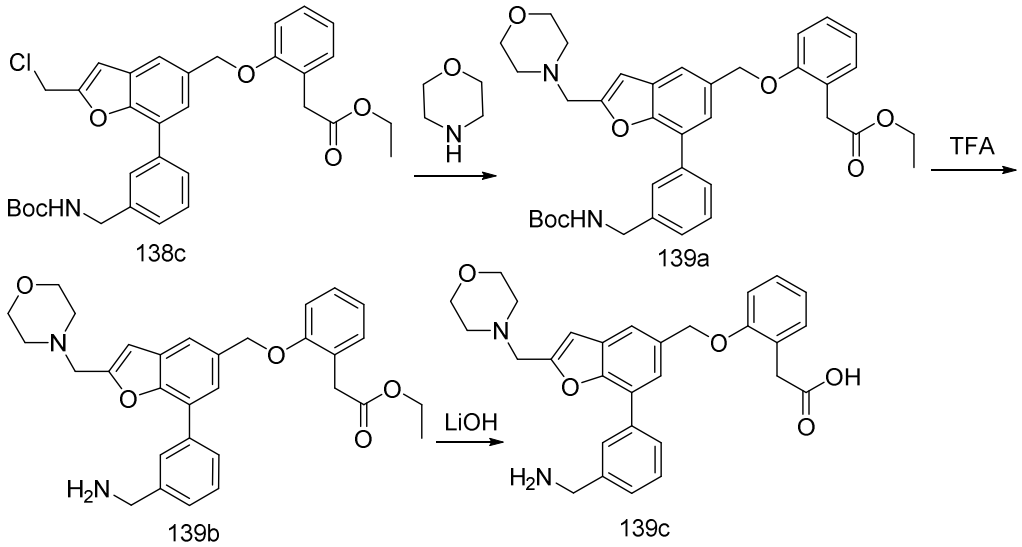
Se preparó el compuesto **138e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138d**) (320 mg, 0,57 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,88 mL, 11,46 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138e**) (220 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,57 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 3H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,94

(q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 459,2 (M+1); (ES-): 457,3 (M-1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**138f**)

Se preparó el compuesto **138f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138e**) (144 mg, 0,31 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (33 mg, 0,79 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**138f**) (69 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,83 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,65 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,26 (s, 1H), 8,01 – 7,89 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,29 – 7,14 (m, 3H), 7,14 – 7,03 (m, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (ES+): 431,2 (M+1); (ES-): 429,3 (M-1).

Esquema-139



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**139c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**139a**)

Se preparó el compuesto **139a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-138 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (500 mg, 0,89 mmol) y morfolina (0,77 mL, 8,86 mmol) en ACN (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**139a**) (400 mg, 73 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,33 – 7,19 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 4H), 2,49 – 2,43 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 615,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**139b**)

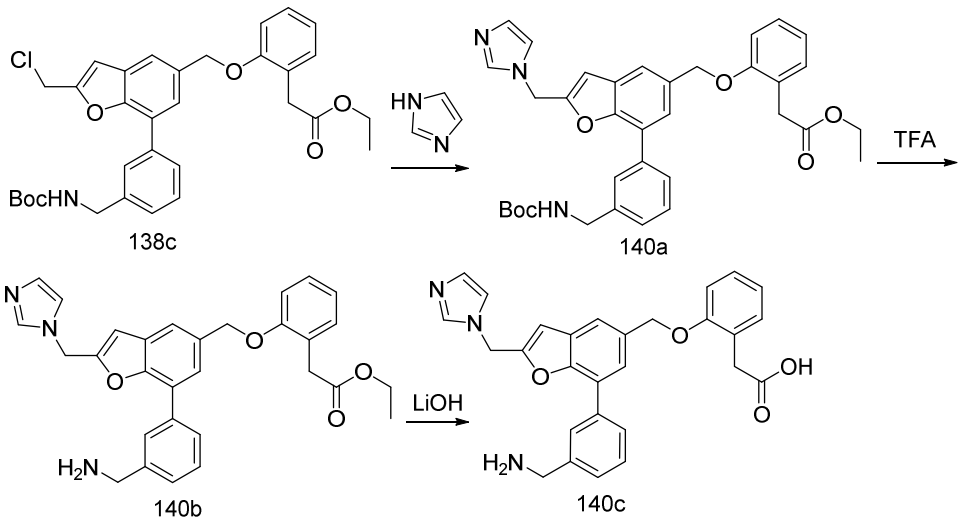
Se preparó el compuesto **139b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**139a**) (400 mg, 0,65 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (1,0 mL, 13,01 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**139b**) (202 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,70 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,29 (s, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,01 – 3,85 (m, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 3,31 – 3,13 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 515,3 (M+1); (ES-): 513,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**139c**)

Se preparó el compuesto **139c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**139b**) (154 mg, 0,30 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6

mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (32 mg, 0,75 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(morfolinometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**139c**) (70 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,62 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,18 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 4,06 – 3,77 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,31 – 3,11 (m, 2H); MS (ES+): 487,2 (M+1); (ES-): 485,3 (M-1).

Esquema-140



Preparación de ácido 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**140c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140a**)

Se preparó el compuesto **140a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-138 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (350 mg, 0,62 mmol) e imidazol (211 mg, 3,10 mmol) en ACN (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(((*tert*-

butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140a**) (280 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 596,3 (M+1).

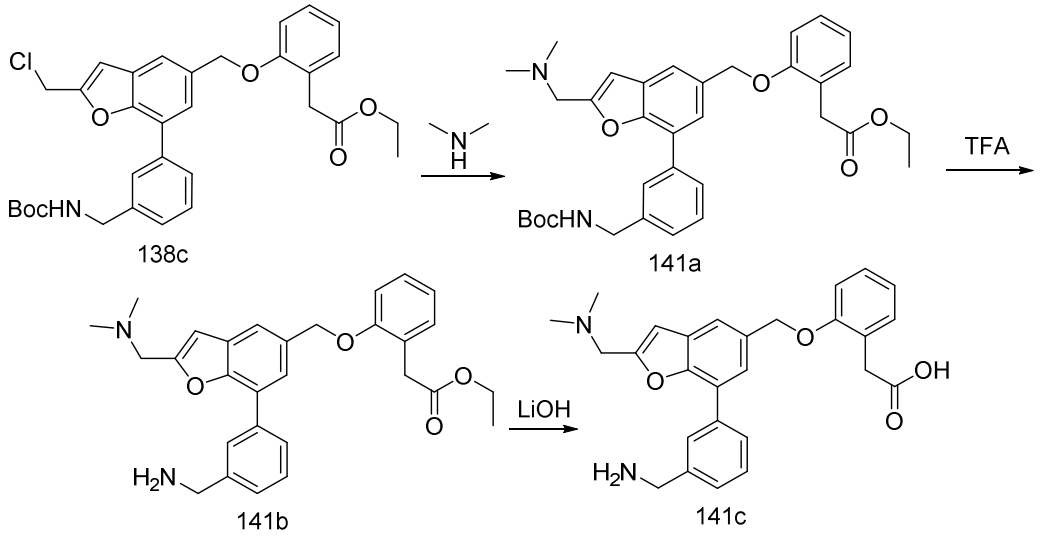
Paso-2: Preparación de 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140b**)

Se preparó el compuesto **140b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140a**) (280 mg, 0,47 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,72 mL, 9,40 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140b**) (133 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 15,11 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,55 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,82 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 3H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,18 – 4,08 (m, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,2 (M+1); (ES-): 494,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**140c**)

Se preparó el compuesto **140c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**140b**) (85 mg, 0,17 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (18 mg, 0,43 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((2-((1H-imidazol-1-il)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**140c**) (37 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 15,00 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,50 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,94 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 3H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,0 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 468,2 (M+1); (ES-): 466,3 (M-1).

Esquema-141



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**141c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**141a**)

Se preparó el compuesto **141a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-138 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (350 mg, 0,62 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 1,6 mL, 3,10 mmol) en ACN (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**141a**) (260 mg, 73 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 3H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 573,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**141b**)

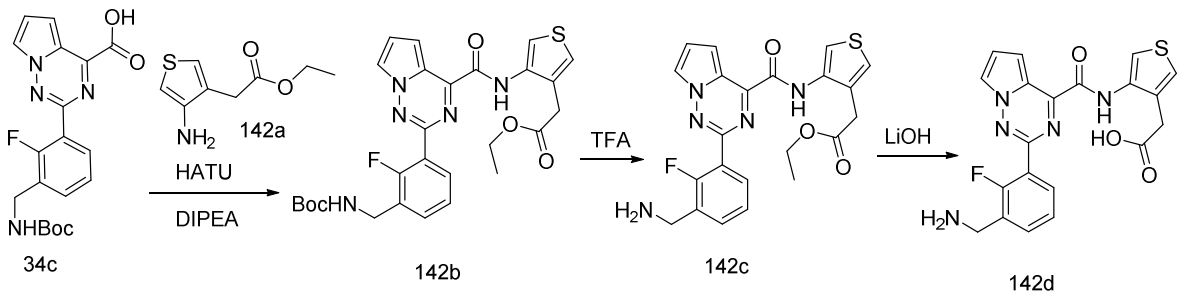
Se preparó el compuesto **141b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**141a**) (260 mg, 0,45

mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,70 mL, 9,08 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**141b**) (215 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,67 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,25 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,25 – 4,10 (m, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,3 (M+1); (ES-): 471,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**141c**)

Se preparó el compuesto **141c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**141b**) (155 mg, 0,33 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (34 mg, 0,82 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**141c**) (89 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,63 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,00 – 7,92 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,62 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,81 (d, J = 4,3 Hz, 6H); MS (ES+): 445,2 (M+1); (ES-): 443,3 (M-1).

Esquema-142



Preparación de ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**142d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**142b**)

Se preparó el compuesto **142b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**) (150 mg, 0,388 mmol) en DMF (8 mL) usando 2-(4-aminotiofen-3-il)acetato de etilo (**142a**) (223 mg, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Kenda, Benoit et al; en la Solicitud PCT Internacional 2008132139, 06 de noviembre de 2008; CAS# 1076191-69-6), DIPEA (0,338 mL, 1,941 mmol) y HATU (369 mg, 0,971 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)], 2-(4-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**142b**) (180 mg, 84% de rendimiento) como una goma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,77 (s, 1H), 8,43 – 8,39 (m, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 3H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,38; MS (ES+): 576,4 (M+Na); MS (ES-): 552,4 (M-1).

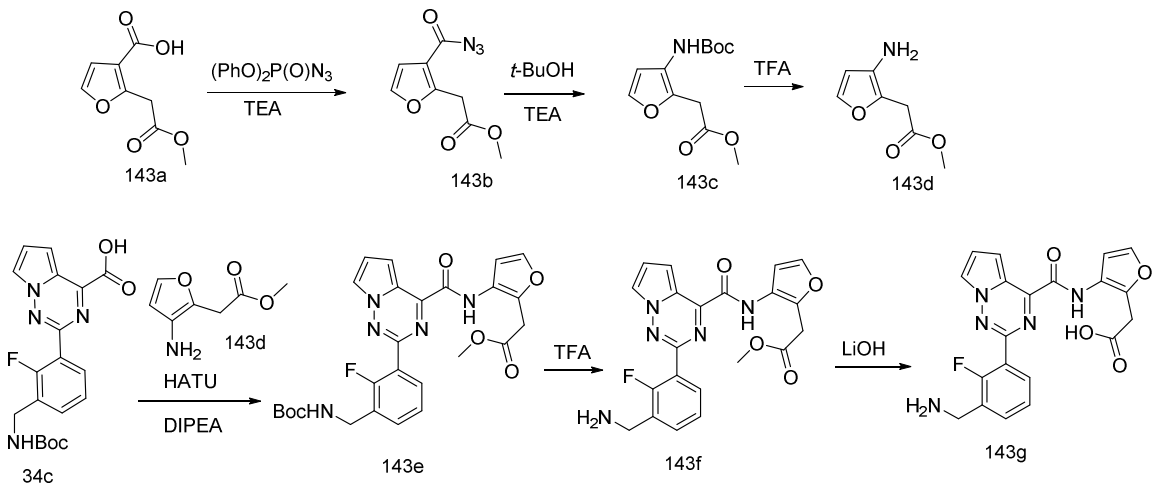
Paso-2: Preparación de 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**142c**)

Se preparó el compuesto **142c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(4-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**142b**) (170 mg, 0,307 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,95 mL, 12,28 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1), 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**142c**) (152 mg) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,48 – 8,41 (m, 1H), 8,39 (dd, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,92 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,62; MS (ES+): 454,3 (M+1) & 476,3 (M+Na).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**142d**)

Se preparó el compuesto **142d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**142c**) (110 mg, 0,243 mmol) en THF/MeOH (20 mL, 1:1) usando hidróxido de litio hidratado (62 mg, 1,455 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(4-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**142d**) (35 mg, 37% en dos pasos) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,80; MS (ES+): 426,2 (M+1); MS (ES-): 424,3 (M-1); pureza HPLC: 99,74%.

Esquema-143



Preparación de ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acético (**143g**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)furan-2-il)acetato de metilo (**143c**)

A una solución de ácido 2-(2-metoxi-2-oxoetil)furan-3-carboxílico (**143a**) (900 mg, 4,64 mmol; CAS# 1479004-17-5) en THF (30 mL) se agregó trietilamina (0,647 mL, 4,64 mmol) y fosforazidato de difenilo (1,035 mL, 4,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío para dar 2-(3-(azidocarbonil)furan-2-il)acetato de metilo (**143b**) (970 mg), que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Una solución de 2-(3-(azidocarbonil)furan-2-il)acetato de metilo (**143b**) (970 mg, 4,64 mmol) en tolueno (30 mL) se sometió a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente y se agregó 2-metilpropan-2-ol (2,66 mL, 27,8 mmol), trietilamina (1,293 mL, 9,28 mmol) y luego se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y agua (75 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (75 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 4:1, luego 1:1) para dar 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)furan-2-il)acetato de metilo (**143c**) (756 mg, 64% en dos pasos) como una goma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); MS (ES-): 254,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(3-aminofuran-2-il)acetato de metilo (**143d**)

Se preparó el compuesto **143d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)furan-2-il)acetato de metilo (**143c**) (400 mg, 1,567 mmol) en DCM (25 mL) usando TFA (2,415 mL, 31,3 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-aminofuran-2-il)acetato de metilo (**143d**) (614 mg) como una goma color marrón oscuro, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-3: Preparación de 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acetato de metilo (**143e**)

Se preparó el compuesto **143e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**) (115 mg, 0,298 mmol) en DMF (6 mL) usando 2-(3-aminofuran-2-il)acetato de metilo (**143d**) (175 mg), DIPEA (0,259 mL, 1,488 mmol) y HATU (283 mg, 0,744 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acetato de metilo (**143e**) (18 mg,12%) como una goma amarilla; MS (ES+): 524,4 (M+1) & 546,3 (M + Na); MS (ES-): 522,3 (M-1) & 558. 4 (M+Cl).

Paso-4: Preparación de 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acetato de metilo (**143f**)

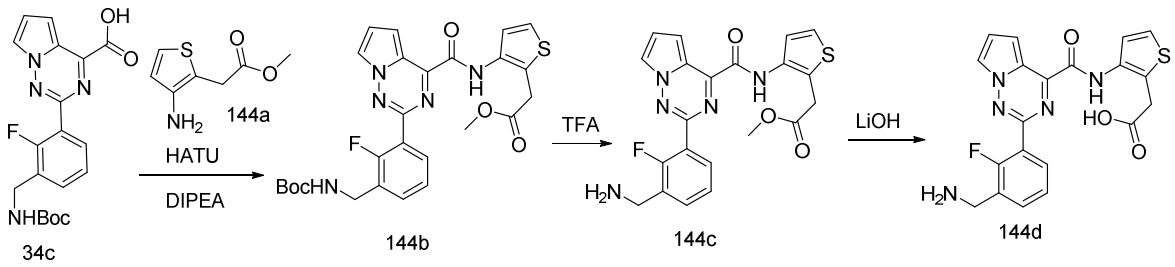
Se preparó el compuesto **143f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acetato de metilo (**143e**) (18 mg, 0,034 mmol) en DCM (6 mL) usando TFA (0,318 mL, 4,13 mmol). Esto dio, después del

tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acetato de metilo (**143f**) (14 mg, 96%) como una goma amarilla; MS (ES+): 424,2 (M+1) & 446,3 (M+Na).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acético (**143g**)

Se preparó el compuesto **143g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acetato de metilo (**143f**) (14 mg, 0,033 mmol) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (9 mg, 0,198 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)furan-2-il)acético (**143g**) (11 mg, 81%) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 – 8,03 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,05 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,61; MS (ES+): 410,27 (M+1) & 432. 28 (M+Na); MS (ES-): 408,34 (M-1); pureza HPLC: 92,67%.

Esquema-144



Preparación de ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acético (**144d**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**144b**)

Se preparó el compuesto **144b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**34c**) (140 mg, 0,362 mmol) en DMF (8 mL) usando 2-(3-aminotiofen-2-il)acetato de metilo (**144a**) (120 mg, 0,701 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Kenda, Benoit et al; en la Solicitud PCT

Internacional 2008132139, 06 Nov 2008; CAS# 22288-78-4), DIPEA (0,244 mL, 1,402 mmol) y HATU (266 mg, 0,701 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)], 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**144b**) (102 mg, 52%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,67 (s, 1H), 8,41 – 8,37 (m, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 5H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 4,5, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -119,32; MS (ES+): 540,3 (M + 1), MS (ES-): 538,4 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**144c**)

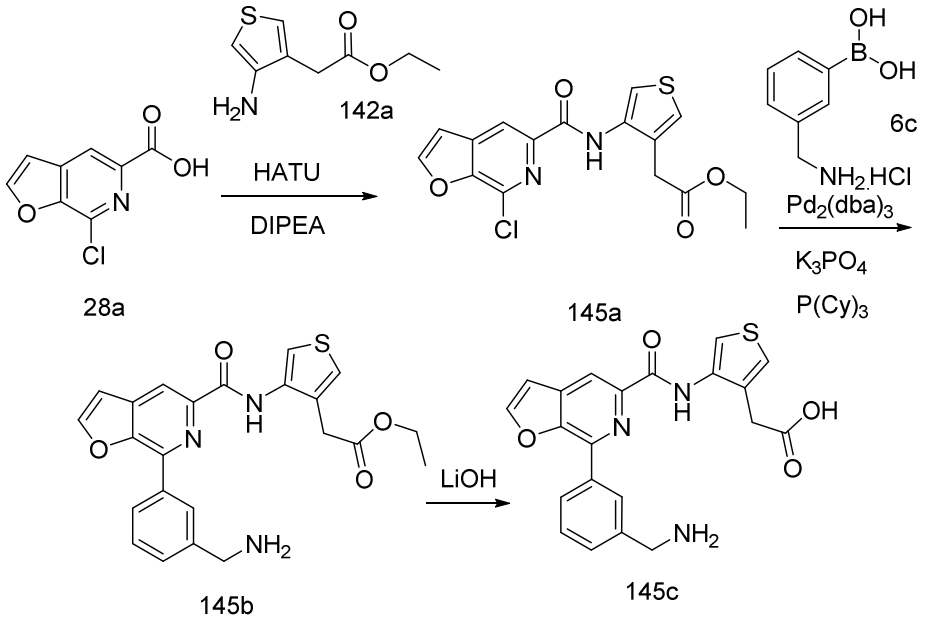
Se preparó el compuesto **144c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**144b**) (85 mg, 0,158 mmol) en DCM (8 mL) usando TFA (0,485 mL, 6,30 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**144c**) (109 mg) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,67 (s, 1H), 8,47 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 3H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,62 (s, 3H); MS (ES+): 440,3 (M+1) & 462,3 (M+Na).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acético (**144d**)

Se preparó el compuesto **144d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**144c**) (79 mg, 0,180 mmol) en THF/MeOH (8 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (46 mg, 1,08 mmol) en agua (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)tiofen-2-il)acético (**144d**) (43 mg, 89% en dos pasos) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,42 (dd, *J* = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 7,37 (t, *J* = 7,6

Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,88; MS (ES+): 426,2 (M+1); pureza HPLC: 95,25%.

Esquema-145



Preparación de ácido 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**145c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**145a**)

Se preparó el compuesto **145a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (**28a**) (140 mg, 0,673 mmol) en DMF usando 2-(4-aminotiofen-3-il)acetato de etilo (**142a**) (387 mg), DIPEA (0,586 mL, 3,37 mmol) y HATU (640 mg, 1,683 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)], 2-(4-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**145a**) (168 mg, 68%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 387,1 & 389,1 (M+Na), MS (ES-): 363,2 & 365,2 (M - 1).

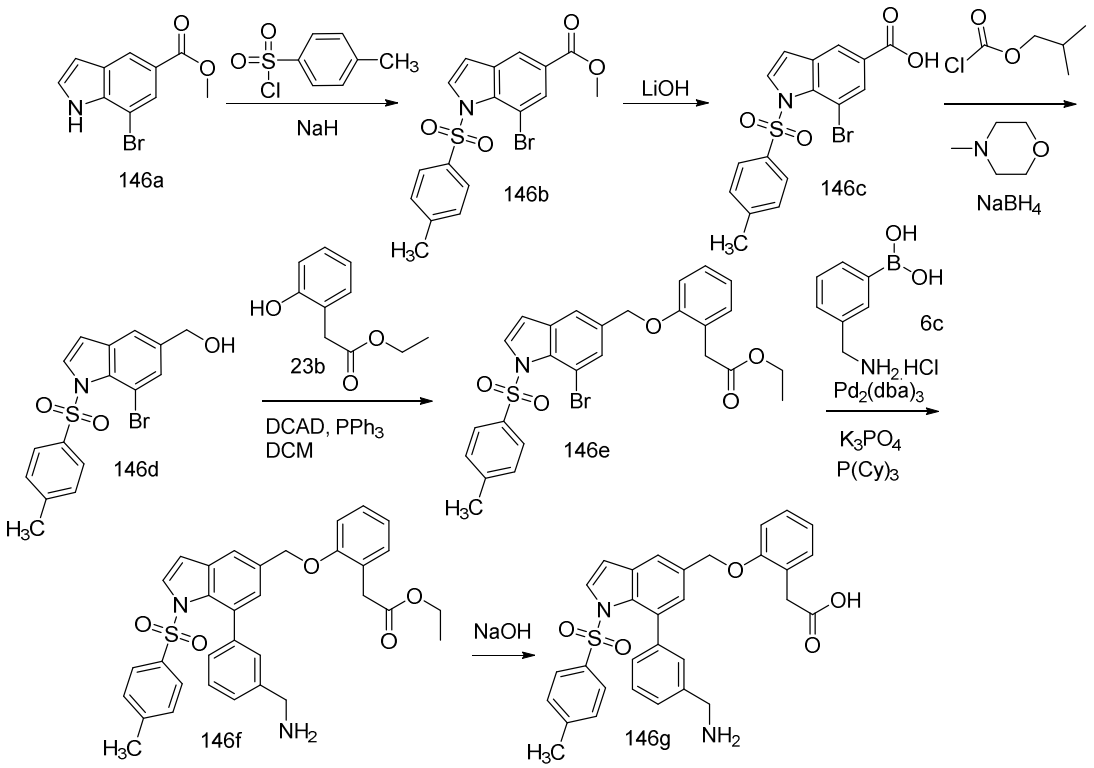
Paso-2: Preparación de 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**145b**)

Se preparó el compuesto **145b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(4-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**145a**) (100 mg, 0,274 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (77 mg, 0,411 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,155 mL, 0,466 mmol), triciclohexilfosfina (46 mg, 0,164 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (75 mg, 0,082 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 2 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**145b**) (52 mg, 44%) como una goma marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,53 – 8,51 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41 – 8,32 (m, 1H), 7,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 436,3 (M + 1), MS (ES-): 434,3 (M - 1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**145c**)

Se preparó el compuesto **145c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acetato de etilo (**145b**) (52 mg, 0,119 mmol) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (31 mg, 0,72 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(4-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-3-il)acético (**145c**) (47 mg, 97%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,48 – 8,44 (m, 3H), 7,76 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,44 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,37 (s, 2H); MS (ES+): 408,2 (M + 1) & 430,2 (M + Na); pureza HPLC: 94,80%.

Esquema-146



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**146g**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**146b**)

Se preparó el compuesto **146b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de 7-bromo-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**146a**) (0,6 g, 2,361 mmol; CAS# 885523-35-3) en DMF (9,5 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 0,236 g, 5,90 mmol) y Tosil-Cl (0,540 g, 2,83 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**146b**) (0,83 g, 86 % de rendimiento) como un sólido color tostado que se usó sin modificaciones en el paso siguiente; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxílico (**146c**)

Se preparó el compuesto **146c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**146b**) (800 mg, 1,960 mmol) en MeOH/THF (30 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (329 mg, 7,84 mmol) en agua (30 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxílico (**146c**) (738 mg, 96%) como un sólido blanco

opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); MS (ES-): 392,1 & 394,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de (7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol (**146d**)

Se preparó el compuesto **146d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxílico (**146c**) (218 mg, 0,553 mmol) usando N-metilmorfolina (0,073 mL, 0,664 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,087 mL, 0,664 mmol) y $NaBH_4$ (63 mg, 1,659 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, (7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol (**146d**) (251 mg) como una goma incolora, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 402,1 (M+Na), MS (ES-): 378,2 & 380,2 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146e**)

Se preparó el compuesto **146e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metanol (**146d**) (179 mg, 0,995 mmol) en DCM (5 mL) usando trifenilfosfina (189 mg, 0,719 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,739 g, 4,1 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (264 mg, 0,719 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], 2-(2-((7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146e**) (190 mg, 63% en dos pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 3H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146f**)

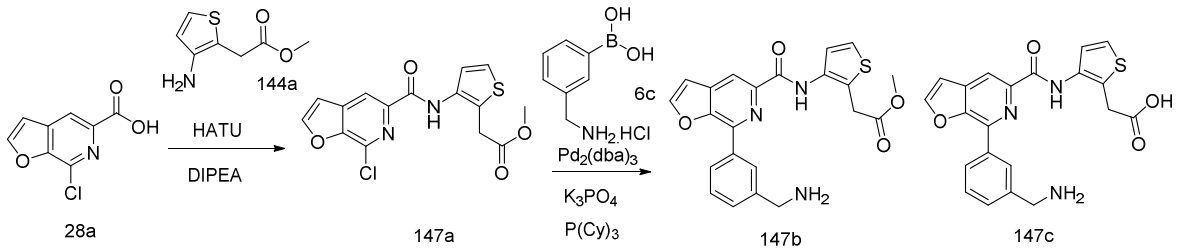
Se preparó el compuesto **146f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146e**) (180 mg, 0,332 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (93 mg, 0,498 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,188 mL, 0,564 mmol), triciclohexilfosfina (55,8 mg, 0,199 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (91 mg, 0,100 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 2 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en

columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146f**) (74 mg, 39%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 – 6,99 (m, 12H), 6,95 – 6,83 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 569,3 (M+1), MS (ES-): 567,5 (M-1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**146g**)

Se preparó el compuesto **146g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**146f**) (37 mg, 0,065 mmol) en MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (0,325 mL, 0,651 mmol, acuoso 2 M) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1, luego 3:2)], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**146g**) (12 mg, 34%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 – 7,00 (m, 8H), 6,92 – 6,86 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 541,3 (M+1).

Esquema-147



Preparación de ácido 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-2-il)acético (**147c**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**147a**)

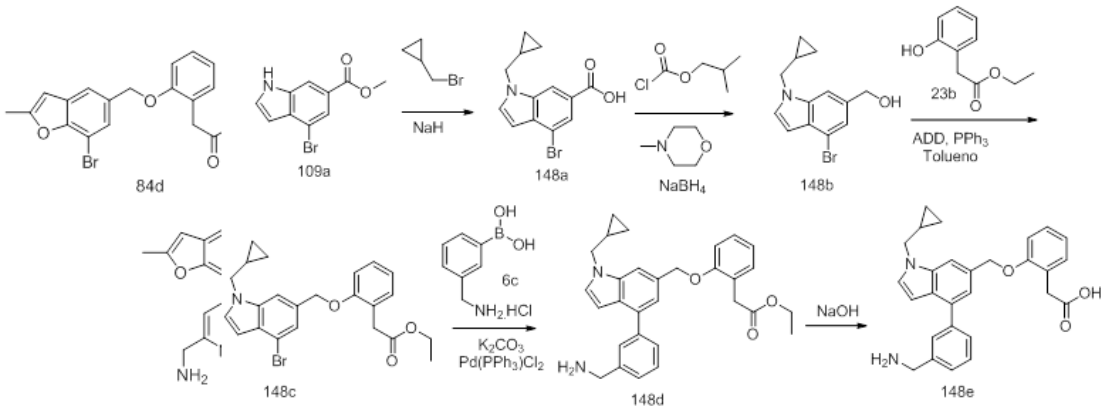
Se preparó el compuesto **147a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxílico (**28a**) (100 mg, 0,481 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(3-aminotiofen-2-il)acetato de metilo (**144a**) (140 mg, 0,817 mmol), DIPEA (0,335 mL, 1,923 mmol) y HATU (366 mg, 0,962 mmol). Esto dio,

después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], 2-(3-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**147a**) (112 mg, 66%) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); MS (ES+): 373,1 (M+Na), MS (ES-): 349,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-2-il)acético (**147c**)

Se preparó el compuesto **147c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(7-clorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**147a**) (0,108 g, 0,308 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,070 g, 0,462 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,711 mL, 0,924 mmol), triciclohexilfosfina (0,052 g, 0,185 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,056 g, 0,062 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 8 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-40%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-2-il)acetato de metilo (**147b**) (0,027 g, 0,064 mmol, 21 % de rendimiento); MS (ES+): 422,2 (M+1); MS (ES-): 456,3 (M+Cl) y ácido 2-(3-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamido)tiofen-2-il)acético (**147c**) (0,012 g, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,60 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,73 (s, 1H), 8,63 – 8,56 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 – 8,37 (m, 3H, intercambiable por D_2O), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,31 – 4,10 (m, 2H), 3,89 (s, 2H); MS (ES+): 408,2 (M+1); MS (ES-): 406,3 (M-1); 442,2 (M+Cl), 813,4 (2M-1).

Esquema-148



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**148e**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxílico (**148a**)

Se preparó el compuesto **148a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109a**) (15 g, 59,0 mmol) en DMF (50 mL) usando NaH (60% en aceite mineral) (5,90 g, 148 mmol) y (bromometil)ciclopropano (16,69 mL, 177 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-50%], ácido 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxílico (**148a**) (10 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES-): 292,2, 294,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metanol (**148b**)

Se preparó el compuesto **148b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-carboxílico (**148a**) (15 g, 51,0 mmol) usando N-metilmorfolina (6,73 mL, 61,2 mmol) en THF (100 mL), cloroformiato de isobutilo (8,04 mL, 61,2 mmol) y $NaBH_4$ (5,79 g, 153 mmol) en agua (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-100%], (4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metanol (**148b**) (9,7 g, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,51 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 – 1,11 (m, 1H), 0,57 – 0,32 (m, 4H); MS (ES+): 280,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148c**)

Se preparó el compuesto **148c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de ((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metanol (**148b**) (2,51 g, 13,92 mmol) en tolueno (30 mL) usando trifenilfosfina (3,65 g, 13,92 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) 2,51 g, 13,92 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (3,51 g, 13,92 mmol) en tolueno (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-10% durante 40 min, luego 10%-50%], 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148c**) (1,68 g, 36 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7,65 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 5,3, 3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,39 (td, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,09 – 4,01 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,54 – 0,34 (m, 4H); MS (ES+): 442,3, 444,3 (M+1); MS (ES-): 440,1, 442,0 (M-1).

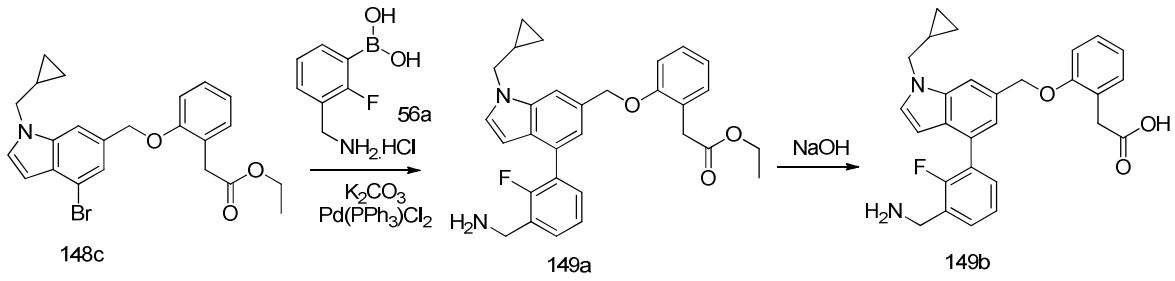
Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148d**)

Se preparó el compuesto **148d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148c**) (0,64 g, 1,45 mmol) en dioxano (7 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,41 g, 2,17 mmol), K_2CO_3 (0,60 g, 4,34 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,15 g, 0,22 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148d**) (0,26 g, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 3H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 4H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,37 – 1,13 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,56 – 0,34 (m, 4H).; MS (ES+): 469,5 (M+1); MS (ES-): 503,4 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**148e**)

Se preparó el compuesto **148e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148d**) (0,16 g, 0,34 mmol) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de sodio (0,07 g, 1,71 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**148e**) (0,07 g, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,62 – 7,46 (m, 3H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 6,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 1,36 – 1,19 (m, 1H), 0,57 – 0,29 (m, 4H).; MS (ES+): 441,4 (M+1); MS (ES-): 439,4 (M-1), 475,4 (M+Cl). pureza HPLC: 88,53 %.

Esquema-149



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**149b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**149a**)

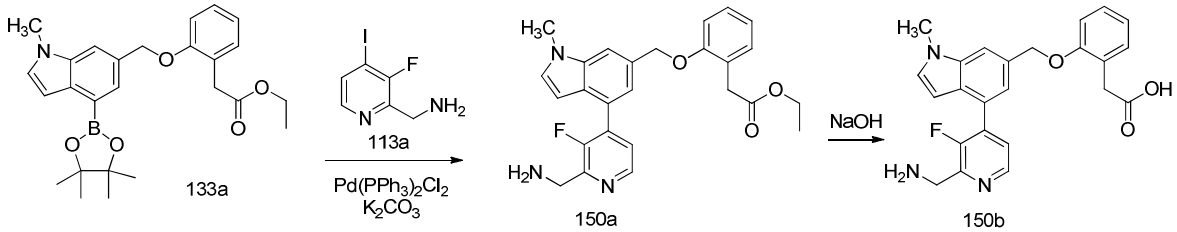
Se preparó el compuesto **149a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148c**) (0,64 g, 1,45 mmol) en dioxano (7 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,45 g, 2,17 mmol), K_2CO_3 (0,60 g, 4,34 mmol) en agua (0,7 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,15 g, 0,22 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**149a**) (0,36 g, 51 % de rendimiento) como un sólido

blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,57 – 0,35 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,84; MS (ES+): 487,4 (M+1); MS (ES-): 521,5 (M+Cl). pureza HPLC: 96,57 %.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**149b**)

Se preparó el compuesto **149b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**149a**) (0,24 g, 0,49 mmol) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de sodio (0,10 g, 2,47 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**149b**) (0,08 g, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco.; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 1H), 0,56 – 0,34 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,79; MS (ES+): 459,4 (M+1); MS (ES-): 457,3 (M-1), 493,4 (M+Cl). pureza HPLC: 92,06 %.

Esquema-150



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**150b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**150a**)

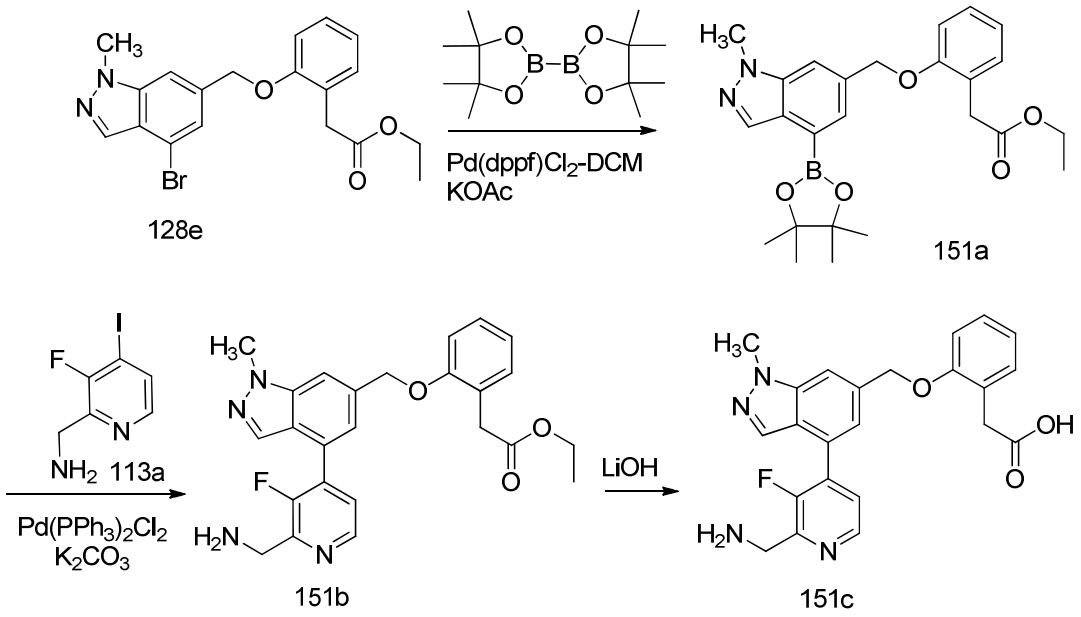
Se preparó el compuesto **150a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-

6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**133a**) (0,65 g, 1,45 mmol) en dioxano (6 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (0,30 g, 1,21 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) 0,13 g, 0,18 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,42 g, 3,01 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**150a**) (0,12 g, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 448,5 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**150b**)

Se preparó el compuesto **150b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**150a**) (0,12 g, 0,27 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de sodio (0,05 g, 1,34 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**150b**) (0,03 g, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (bs, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,37 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 420,4 (M+1), 442,3 (M+Na); MS (ES-): 418,4 (M-1), 454,4 (M+Cl). pureza HPLC: 92,20%.

Esquema-151



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**151c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**151a**)

Se preparó el compuesto **151a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**128e**) (2,00 g, 4,96 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (1,889 g, 7,44 mmol), acetato de potasio (1,460 g, 14,88 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,608 g, 0,744 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**151a**) (1,105 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 451,5 (M+1), 473,5 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**151b**)

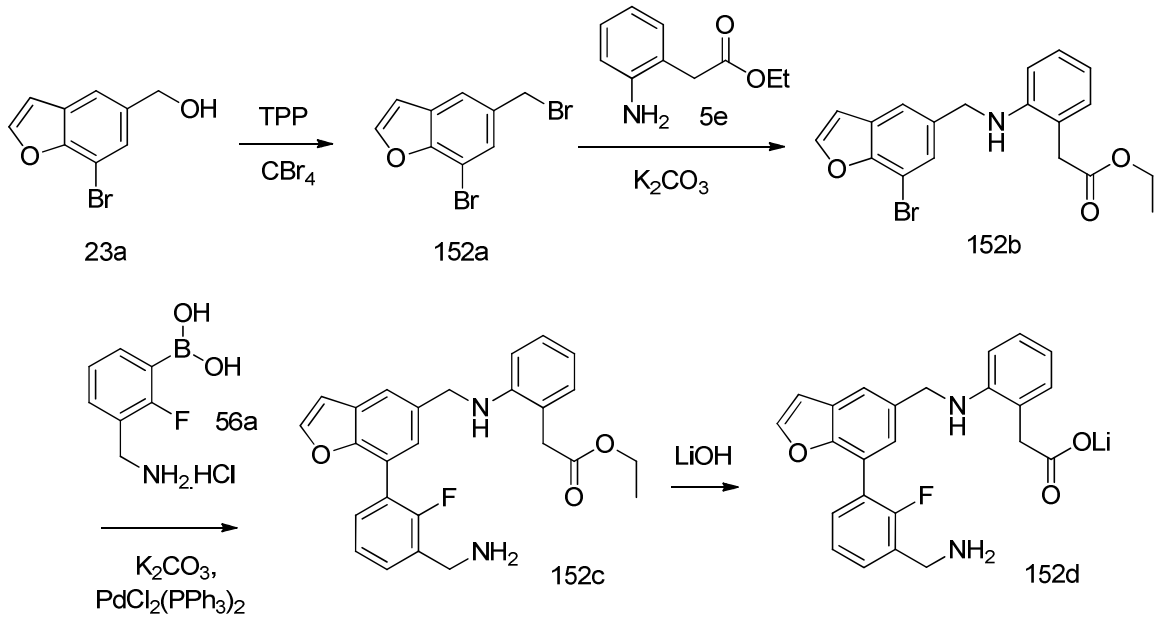
Se preparó el compuesto **151b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**151a**) (0,7 g, 1,554 mmol) en dioxano (30 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (0,47 g, 1,865 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,164 g, 0,233 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,644 g, 4,66

mmol) en agua (5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-40%], la base libre del compuesto **151b** (0,219 g, 31 % de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo. Se purificaron 105 mg de base libre adicionalmente por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**151b**) (0,060 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,06 (dd, J = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,47 – 4,31 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,80; MS (ES+): 449,2 (M+1); MS (ES-): 447,3 (M-1); pureza HPLC: 89,52%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**151c**)

Se preparó el compuesto **151c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**151b**) (0,107 g, 0,239 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (8 mL) usando LiOH 2M (0,596 mL, 1,193 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**151c**) (0,052 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,55 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,06 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,46 – 4,30 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,64 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,67; MS (ES+): 421,3 (M+1), 841,6 (2M+1); MS (ES-): 419,4 (M-1), 455,3 (M+Cl), 839,6 (2M-1); pureza HPLC: 94,47%.

Esquema-152



Preparación de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de litio (**152d**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**)

A una solución de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (3,00 g, 13,21 mmol), CBr_4 (8,76 g, 26,4 mmol) en DCM (100 mL) se agregó a 0 °C una solución de trifenilfosfina (6,93 g, 26,4 mmol) en DCM (50 mL) durante un periodo de 15 minutos y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%] para obtener 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (2,38 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**152b**)

A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (1,125 g, 6,28 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K_2CO_3 (4,34 g, 31,4 mmol) seguido por 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,82 g, 6,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se diluyó con EtOAc (100 mL) y salmuera (100 mL). Las fases orgánicas se secaron, se filtró, se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de

etilo en hexanos entre 0-100%] para obtener 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**152b**) (1,9 g, 4,89 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite espeso amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 6,52 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

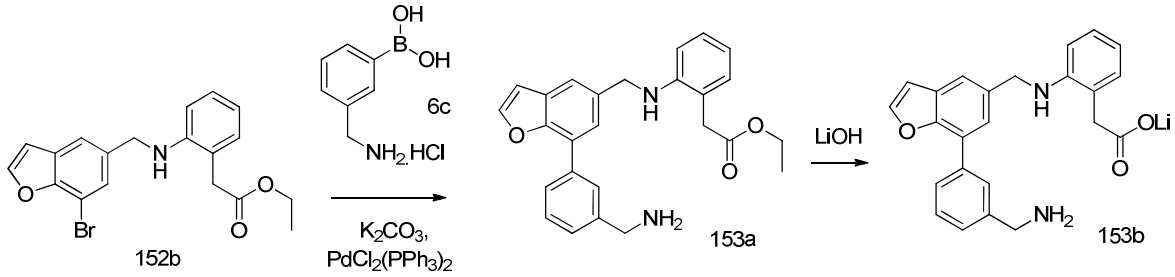
Paso-3: Preparación de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**152c**)

Se preparó el compuesto **152c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**152b**) (0,700 g, 1,803 mmol) en dioxano (30 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,481 g, 2,344 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (0,190 g, 0,270 mmol) y K_2CO_3 (0,748 g, 5,41 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar calentando a 125 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-40%], 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**152c**) (0,503 g, 65 % de rendimiento) como un sólido grasoso blanco opaco; MS (ES+): 433,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de litio (**152d**)

A una solución de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**152c**) (0,165 g, 0,382 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (20 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (2M, 0,954 mL, 1,908 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] y el producto se liofilizó para dar 2-(2-(((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de litio (**152d**) (0,033 g, 0,080 mmol, 21,08 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 3H), 7,37 – 7,21 (m, 1H), 7,06 – 6,84 (m, 3H), 6,58 – 6,39 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,41 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,51; MS (ES+): 405,2 (M+1); MS (ES-): 403,3 (M-1); pureza HPLC: 87,33%; Análisis calculado para: $C_{24}H_{20}FLiN_2O_3 \cdot 0{,}75H_2O$: C, 68,00; H, 5,11; N, 6,61; Encontrado: C, 67,69; H, 5,44; N, 6,48.

Esquema-153



Preparación de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de litio (**153b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**153a**)

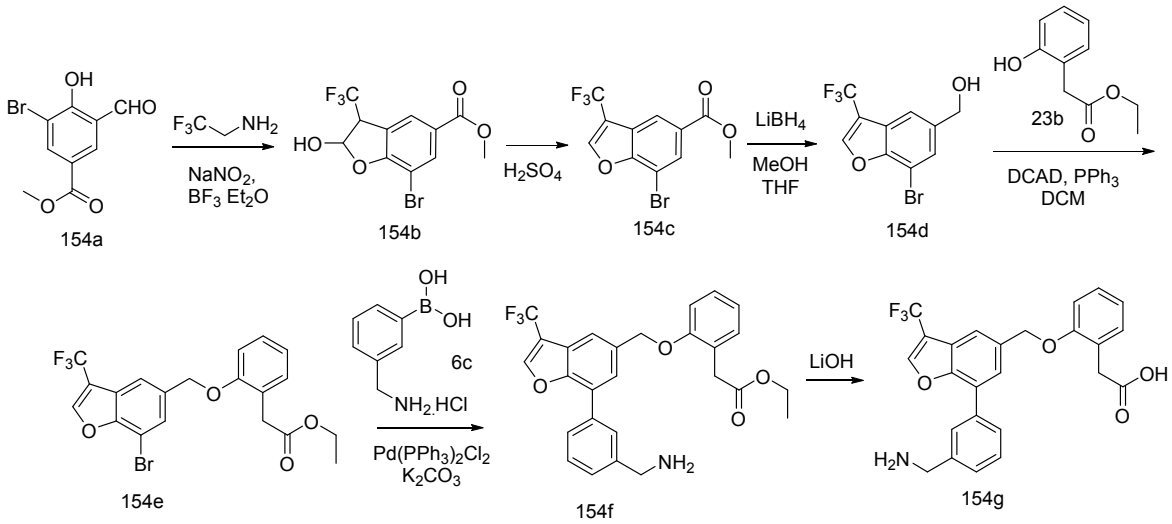
Se preparó el compuesto **153a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(((7-bromobenzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**152b**) (0,600 g, 1,545 mmol) en dioxano (30 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (0,377 g, 2,009 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (0,163 g, 0,232 mmol) y K_2CO_3 (0,641 g, 4,64 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar calentando a 125 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-40%], 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**153a**) (0,531 g, 1,281 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido ceroso blanco opaco; MS (ES+): 415,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de litio (**153b**)

A una solución de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de etilo (**153a**) (0,251 g, 0,606 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (20 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (1,514 mL, 3,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] y el producto se liofilizó para dar 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metil)amino)fenil)acetato de litio (**153b**) (0,051 g, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (td, J = 7,7, 1,6

Hz, 1H), 6,51 – 6,35 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,33 (s, 2H); MS (ES+): 387,3 (M+1);MS (ES-): 385,4 (M-1); pureza HPLC: 92,66%; Análisis calculado para: $C_{24}H_{21}LiN_2O_3 \cdot 0{,}25H_2O$: C, 72,63; H, 5,46; N, 7,06; Encontrado: C, 72,62; H, 5,45; N, 6,95.

Esquema-154



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**154g**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**154b**)

A una solución de 2,2,2-trifluoroetanamina HCl (1,71 g, 17,26 mmol; CAS# 373-88-6) en DCM (15 mL) a 0°C, se agregó una solución de nitrito de sodio (1,27 g, 18,41 mmol) en agua (1,5 mL). La mezcla se mantuvo en un baño de hielo durante 1 h, se enfrió a -78°C y se agregó 3-bromo-5-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (**154a**) (0,522 g, 2,015 mmol; CAS # 706820-79-3) y se agregó eterato de trifluoruro de boro (1,2 mL, 9,47 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 12 h, se calentó a temperatura ambiente durante un período de 12 h. La reacción se detuvo con metanol (8 mL), se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo/hexanos, 0-30%] para dar 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**154b**) (503 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,91 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 4,67 – 4,46 (m, 1H), 3,85 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -69,45.

Paso-2: Preparación de 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**154c**)

Una solución de 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**154b)** (495 mg, 1,451 mmol) en ácido sulfúrico (5 mL, 94 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se volcó sobre agua helada y el sólido blanco obtenido se recogió mediante filtración, se secó al vacío para dar 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**154c**) (462 mg, 99% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dt, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**)

Se preparó el compuesto **154d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**154c**) (927 mg, 2,87 mmol) en THF (12 mL) usando $LiBH_4$ (2,20 mL, 8,80 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (385 µl, 9,52 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**) (836 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (q, J = 1,6 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154e**)

Se preparó el compuesto **154e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**) (80 mg, 0,271 mmol) en DCM (6 mL) usando trifenilfosfina (82 mg, 0,313 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (74 mg, 0,411 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (117 mg, 0,319 mmol) en DCM (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo/hexanos, 0-40%], 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154e**) (67 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,37 – 7,17 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,25.

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154f**)

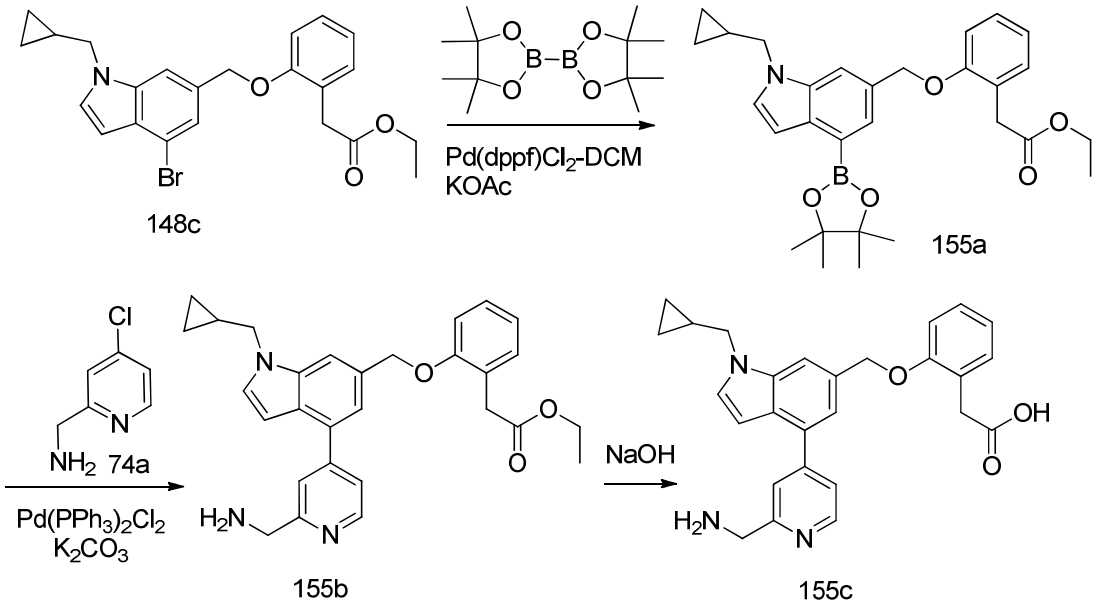
Se preparó el compuesto **154f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154e**) (220 mg, 0,481 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (111 mg, 0,735 mmol), una solución de K_2CO_3 (206 mg,

1,491 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (60 mg, 0,085 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154f**) (145 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite oscuro. Se obtuvo una muestra analítica por purificación adicional por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar la sal de HCl del compuesto **154f** como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d4) δ 8,47 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 – 7,89 (m, 2H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,71 – 7,45 (m, 2H), 7,34 – 7,14 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 484,2 (M+1); (ES-): 482,3 (M-1); pureza HPLC 98,43%.

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**154g**)

Se preparó el compuesto **154g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154f**) (96 mg, 0,199 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (40 mg, 1,670 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**154g**) (67 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,45 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,05 – 7,96 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* = 9,7, 1,6 Hz, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 456,1 (M+1); MS (ES-): 454,2 (M-1). pureza HPLC 97,47%. Análisis calculado para $C_{25}H_{20}F_3NO_4$.HCl: C, 61,04; H, 4,30; Cl, 7,21; N, 2,85; Encontrado: C, 60,83; H, 4,63; Cl, 7,61; N, 2,65.

Esquema-155



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**155c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**155a**)

Se preparó el compuesto **155a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**148c**) (3,5 g, 7,91 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (3,01 g, 11,87 mmol), acetato de potasio (2,33 g, 23,74 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,97 g, 1,19 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40g, eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**155a**) (1,9 g, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (q, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,22 (ddd, J = 7,2, 3,6, 1,6 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,12 – 3,94 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,26 – 1,18 (m, 1H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,52 – 0,28 (m, 4H); MS (ES+): 490,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**155b**)

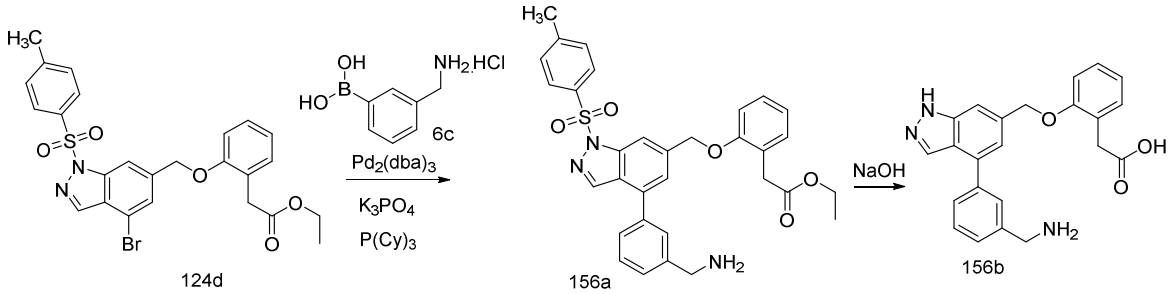
Se preparó el compuesto **155b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**155a**) (0,7 g, 1,43 mmol) en dioxano (6 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,13 mL, 1,10 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,12 g, 0,17 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,38 g, 2,75 mmol) en agua (0,7 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**155b**) (0,07 g, 14 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 470,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**155c**)

Se preparó el compuesto **155c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**155b**) (0,07 g, 0,15 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) usando hidróxido de sodio (0,02 g, 0,45 mmol) en agua (0,6 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**155c**) (0,05 g, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,34 – 1,20 (m, 1H), 0,57 – 0,33 (m, 4H); MS (ES-): 440,3 (M-1). pureza HPLC: 98,99 %.

Esquema-156



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**156b**)

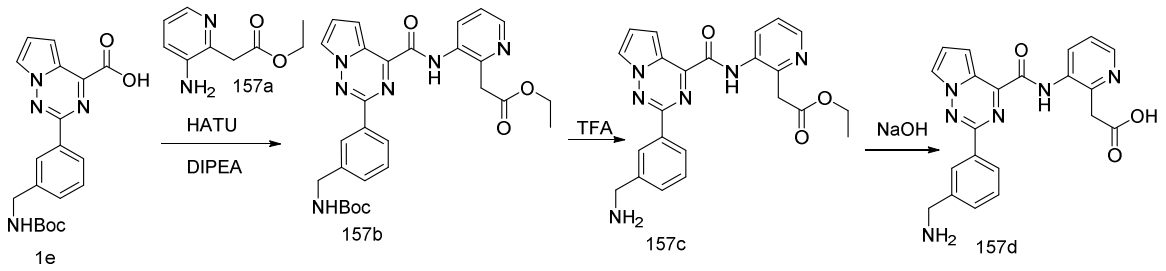
Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**156a**)

Se preparó el compuesto **156a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-*tosil*-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**124d**) (0,335 g, 0,616 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,140 g, 0,925 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 1,423 mL, 1,849 mmol), triciclohexilfosfina (0,052 g, 0,185 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,056 g, 0,062 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 25g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-40%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**156a**) (0,266 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; MS (ES+): 570,3 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**156b**)

A una solución de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-tosil-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**156a**) (0,075 g, 0,132 mmol) en THF (3,0 mL) y metanol (6,0 mL) se agregó hidróxido de sodio (2 M ac.) (0,658 mL, 1,317 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se concentró al vacío para eliminar el THF/MeOH. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 2N frío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar después de la liofilización sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**156b**) (0,034 g, 0,088 mmol, 66,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,44 – 8,22 (m, 4H, intercambiable por D_2O, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,24 – 4,09 (m, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); 775,5 (2M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1); 422,4 (M+Cl); 773,6 (2M-1); pureza HPLC: 93,41%; Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot 2{,}25H_2O \cdot 2{,}0HCl$: C, 55,15; H, 5,53; N, 8,39; Encontrado: C, 54,94; H, 5,34; N, 8,00.

Esquema-157



Preparación de ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acético (**157d**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acetato de etilo (**157b**)

Se preparó el compuesto **157b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**1e**) (0,144 g, 0,391 mmol) en DMF (2 mL) usando 2-(3-aminopiridin-2-il)acetato de etilo (**157a**) (0,13 g, 0,469 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Mikami, Satoshi et al; en Journal of Medicinal Chemistry, 60(18), 7677-7702; 2017), DIPEA (0,341 mL, 1,954 mmol) y HATU (0,781 g, 0,469 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice 12 g, eluyendo con MeOH:EtOAc (9:1) en hexanos desde 0 hasta 100%], 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acetato de etilo (**157b**) (0,15 g, 0,283 mmol, 72,3 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 2H), 8,41 - 8,32 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,39 (m, 4H), 7,26 (dd, J = 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 531,4 (M+1), 553,4 (M+Na).

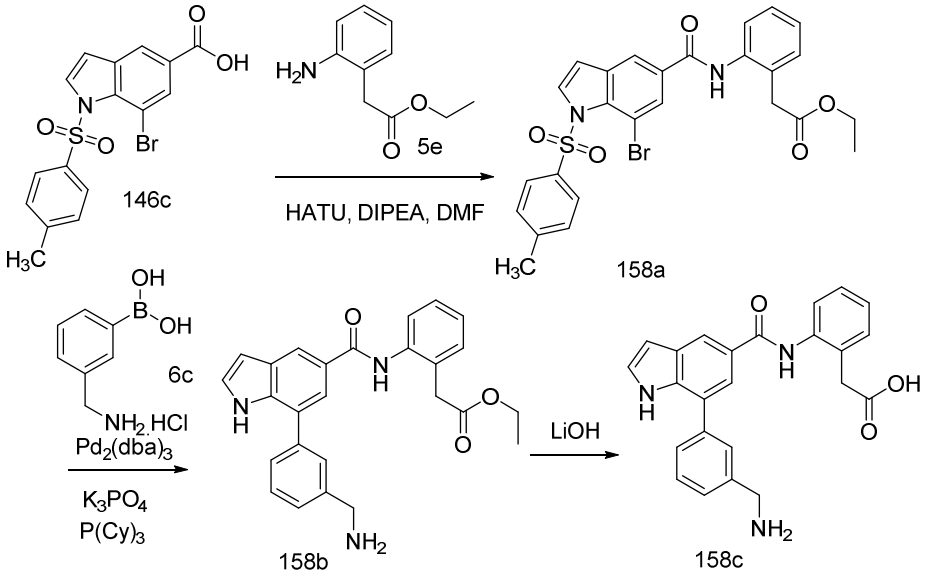
Paso-2: Preparación de 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acetato de etilo (**157c**)

Se preparó el compuesto **157c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(3-(2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acetato de etilo (**157b**) (0,15 g, 0,283 mmol) en DCM (4 mL) usando TFA (0,218 mL, 2,83 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 30 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acetato de etilo (**157c**) (0,028 g, 23 % de rendimiento) como sal de HCl; MS (ES+): 431,4 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acético (**157d**)

Se preparó el compuesto **157d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acetato de etilo (**157c**) (0,1 g, 0,232 mmol) en THF (3 mL) y metanol (3 mL) usando hidróxido de sodio (2 M, 0,348 mL, 0,697 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] seguida por cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%], ácido 2-(3-(2-(3-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)piridin-2-il)acético (**157d**) (0,007 g, 8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,33 (s, 1H), 9,15 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,42 – 8,36 (m, 1H), 8,34 – 8,22 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,74 (s, 2H); MS (ES+): 403,3 (M+1), 425,3 (M+Na); MS (ES-): 401,4 (M-1), 803,5 (2M-1); pureza HPLC: 90,71%.

Esquema-158



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acético (**158c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**158a**)

Se preparó el compuesto **158a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxílico (**146c**) (200 mg, 0,507 mmol) en DMF (15 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (182 mg, 1,015 mmol), DIPEA (0,353 mL, 2,029 mmol) y HATU (386 mg, 1,015 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice 12 g, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], 2-(2-(7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**158a**) (102 mg) como una goma marrón MS (ES+): 555,10 & 557,10 (M+1); MS (ES-): 553,20 & 555,20 (M-1).

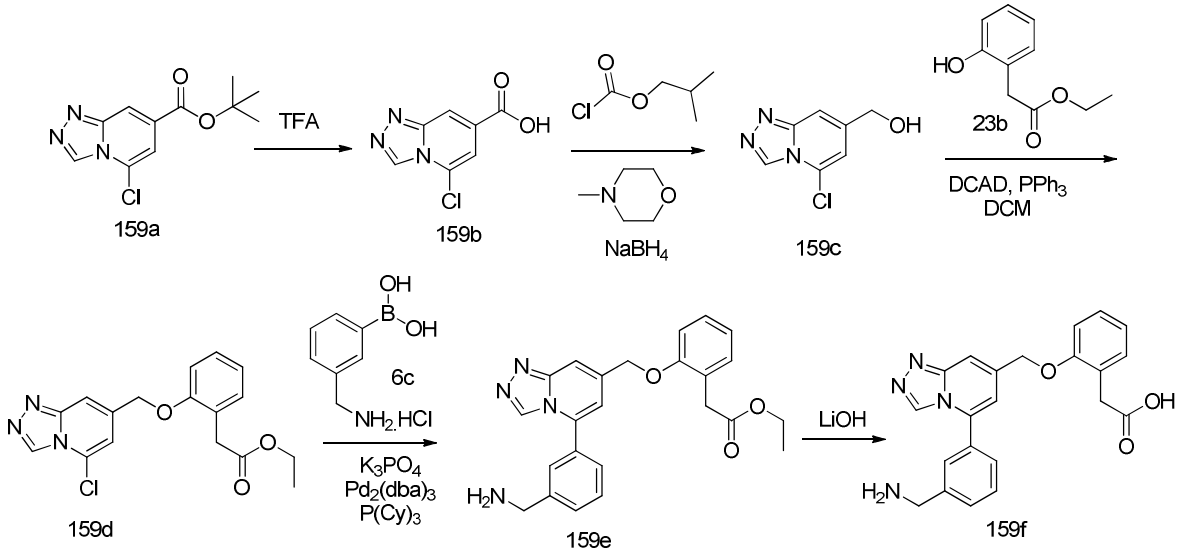
Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**158b**)

Se preparó el compuesto **158b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromo-1-tosil-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**158a**) (90 mg, 0,162 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (46 mg, 0,243 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,092 mL, 0,275 mmol), triciclohexilfosfina (0,027 g, 0,097 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,045 g, 0,049 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 2 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 25g, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**158b**) (5 mg, 3 % en dos pasos) como un sólido blanco. MS (ES+): 428,3 (M+1) & 450,3 (M+Na); MS (ES-): 426,5 (M-1) & 462,4 (M + Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acético (**158c**)

Se preparó el compuesto **158c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**158b**) (5 mg, 0,012 mmol) en THF (2 mL) y metanol (2 mL) usando hidróxido de litio hidratado (5,01 mg, 0,117 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 3:1)], ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-carboxamido)fenil)acético (**158c**) (4 mg, 86%) como un sólido marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,47 (s, 2H); MS (ES-): 398,4 (M-1).

Esquema-159



Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acético (**159f**)

Paso-1: Preparación de ácido 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxílico (**159b**)

A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxilato de tert-butilo (**159a**) (950 mg, 3,67 mmol; CAS# 1246759-50-1) en CH_2Cl_2 (30 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (4,24 mL, 55,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar ácido 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxílico (**159b**), que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES-): 196,1 & 198,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de (5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol (**159c**)

Se preparó el compuesto **159c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxílico (**159b**) (1,84 mmol) usando N-metilmorfolina (0,726 mL, 6,61 mmol) en THF (30 mL), cloroformiato de isobutilo (0,868 mL, 6,61 mmol) y $NaBH_4$ (278 mg, 7,34 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 19:1)] (5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol (**159c**) (84 mg, 25% en dos pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,36 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,60 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,53 (m, 2H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**159d**)

Se preparó el compuesto **159d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metanol (**159c**) (80 mg, 0,436 mmol) en DCM (5 mL) y THF (5 mL) usando trifenilfosfina (149 mg, 0,566 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) 2,51 g, 13,92 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 208 mg, 0,566 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**159d**) (140 mg, 93%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 – 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 368,1 & 370,1 (M+Na); MS (ES-): 344,2 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**159e**)

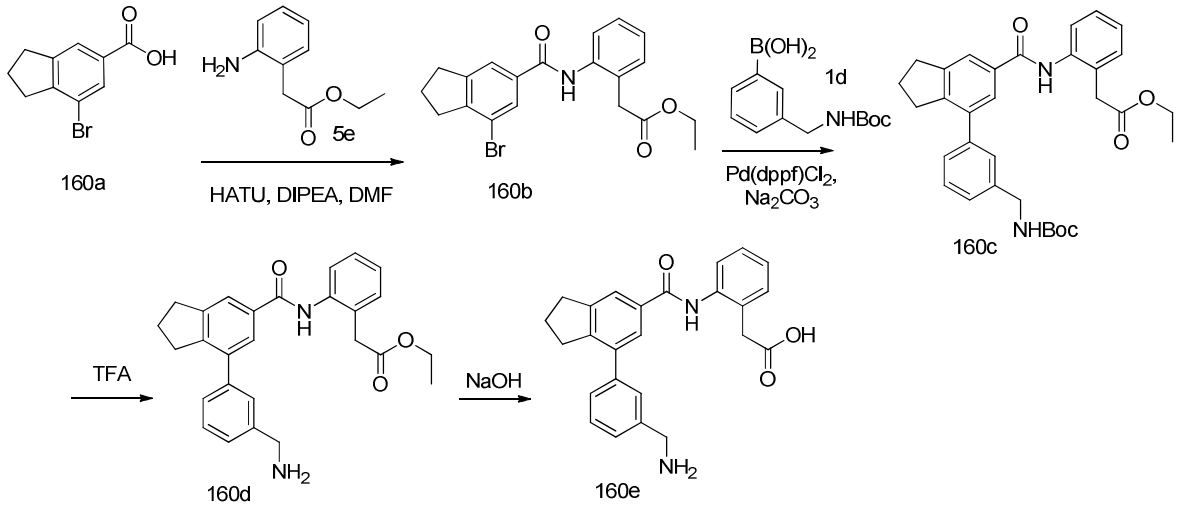
Se preparó el compuesto **159e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**159d**) (116 mg, 0,335 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (94 mg, 0,503 mmol), fosfato de tripotasio (0,190 mL, 0,570 mmol, 3 M solución), agua (0,05 mL), y $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0,101 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 2 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/DMA 80 (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**159e**) (25 mg, 18%) como una goma incolora; MS (ES+): 417,3 (M+1) & 439,3 (M+Na); MS (ES-): 451,4 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acético (**159f**)

Se preparó el compuesto **159f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**159e**) (25 mg, 0,060 mmol) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (15 mg, 0,36 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 3:1)], ácido 2-(2-((5-(3-(aminometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)metoxi)fenil)acético (**159f**) (12 mg, 52%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H),

7,88 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,16 (bs, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 389,3 (M+1) & 411,3 (M+Na); MS (ES-): 387,2 (M-1) & 423,2 (M+Cl).

Esquema-160



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acético (**160e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160b**)

Se preparó el compuesto **160b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxílico (**160a**) (2,0 g, 8,29 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Johansson, Anders y Persson, Joachim en la Solicitud PCT Internacional 2004110344, 23 de diciembre de 2004) en DMF (40 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (1,78 g, 9,95 mmol), DIPEA (3,21 g, 24,88 mmol) y HATU (3,78 g, 9,95 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice, eluyendo con acetato de etilo en *n*-hexano (0-20%]) 2-(2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160b**) (1,2 g, 36 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,09 – 6,87 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,51 (td, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), : MS (ES+) 404,0 (M+1); (ES-) 401,9 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160c**)

Se preparó el compuesto **160c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160b**) (0,5 g, 1,24 mmol) en dioxano (3 mL) usando ácido (3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (**1d**) (0,37 g, 1,49 mmol), Na_2CO_3 (0,39 g, 3,72 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (0,10 g, 0,12 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 60 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-30 % de EtOAc en *n*-hexano], 2-(2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160c**) (0,15 g, 22,90 %) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,83 – 7,67 (m, 2H), 7,44 – 7,26 (m, 4H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,06 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,96 (dt, *J* = 10,4, 7,4 Hz, 4H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,24 – 1,06 (m, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160d**)

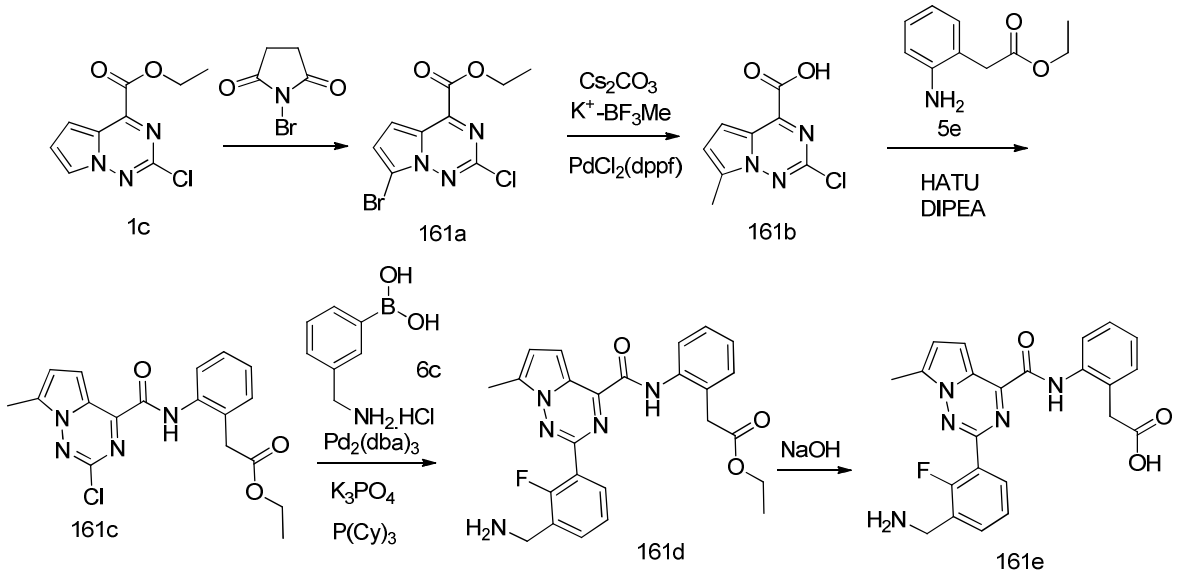
Se preparó el compuesto **160d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160c**) (0,070 g, 0,132 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,204 mL, 2,65 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, sal de TFA de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160d**) (0,057 g, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 429,3 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acético (**160e**)

Se preparó el compuesto **160e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**160d**) (,056 g, 0,131 mmol) en THF (2 mL) y metanol (4 mL) usando hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,457 mL, 0,915 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 30 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamido)fenil)acético (**160e**) (0,012 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,04 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,34 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,62 – 7,42 (m, 4H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 7,21 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H),

3,66 (s, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,15 – 1,98 (m, 2H); MS (ES+): 401,3 (M+1), 801,5 (2M+1); MS (ES-): 399,4 (M-1), 799,6 (2M-1); pureza HPLC: 99,35%.

Esquema-161



Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**161e**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**161a**)

A una solución de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**1c**) (1,5 g, 6,65 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 ° C se agregó una solución de NBS (1,302 g, 7,31 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g eluyendo con acetato de etilo y hexanos) para dar 7-bromo-2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**161a**) (650 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-cloro-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**161b**)

A una solución de 7-bromo-2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**161a**) (0,5 g, 1,642 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) se agregó una solución de carbonato de cesio (1,605 g, 4,93 mmol) en agua (1 mL), trifluoro(metil)borato de potasio (0,400 g, 3,28 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,120 g, 0,164 mmol) y se calentó con agitación a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre agua (100 mL) y EtOAc (80 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL). Los materiales orgánicos

combinados se lavaron con salmuera, se secó, se filtró, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc en hexanos 0 hasta 60%] para dar ácido 2-cloro-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**161b**) (410 mg) como un sólido marrón oscuro; MS (ES-): 210,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-cloro-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**161c**)

Se preparó el compuesto **161c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 2-cloro-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**161b**) (400 mg, 1,890 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (508 mg, 2,84 mmol), DIPEA (0,990 mL, 5,67 mmol) y HATU (1078 mg, 2,84 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice 24 g, eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-60%], 2-(2-(2-cloro-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**161c**) (125 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 7,59 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 395,2 (M+Na).

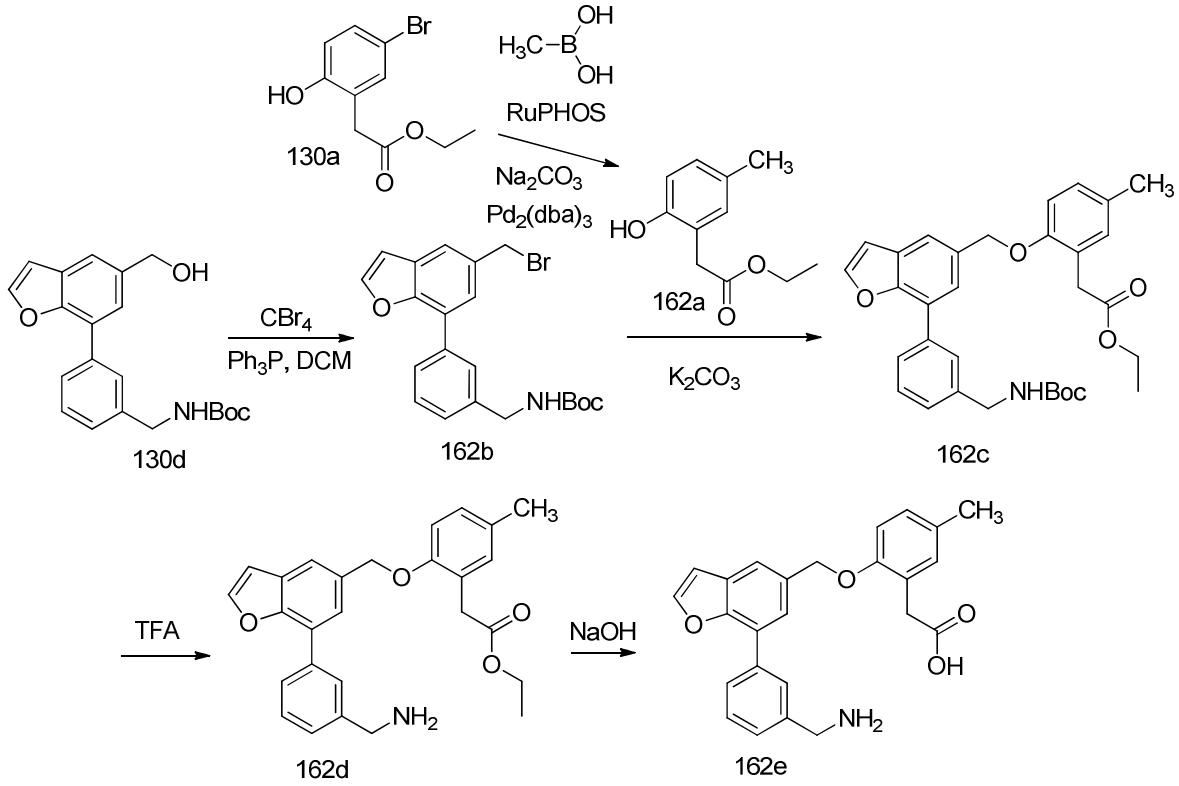
Paso-4: Preparación de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**161d**)

Se preparó el compuesto **161d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(2-cloro-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**161c**) (60 mg, 0,161 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (50 mg, 0,241 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,134 mL, 0,402 mmol), triciclohexilfosfina (0,014 g, 0,048 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,015 g, 0,016 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 90 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 25g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 40 hasta 100%)], 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**161d**) (25 mg, 34 % de rendimiento) como un material pegajoso; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,23 – 8,10 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 462,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**161e**)

Se preparó el compuesto **161e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**161d**) (24 mg, 0,052 mmol) en THF (2 mL) y etanol (1 mL) usando hidróxido de sodio (solución acuosa 2,5 M) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(2-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**161e**) (22 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido color anaranjado claro; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H, intercambiable por D2O), 8,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,75 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (ES+): 434,3 (M+1), 456,2 (M+Na), (ES-): 432,4 (M-1).

Esquema-162



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**162e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetato de etilo (**162a**)

Se preparó el compuesto **162a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-130 a partir de 2-(5-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**130a**) (0,750 g, 2,89 mmol) en tolueno (20 mL) usando ácido metilborónico (0,260 g, 4,34 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (RuPHOS) (0,135 g, 0,289 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,133 g, 0,145 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (1,23 g, 11,58 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-30%], 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetato de etilo (**162a**) (0,242 g, 43 % de rendimiento) como un aceite traslúcido espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**162b**)

Se preparó el compuesto **162b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-152 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (0,398 g, 1,126 mmol) en DCM (10 mL) usando CBr_4 (0,747 g, 2,252 mmol) y trifenilfosfina (0,591 g, 2,252 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-30%], 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**162b**) (0,328 g, 70 % de rendimiento) como un jarabe espeso color amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**162c**)

Se preparó el compuesto **162c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-152 a partir de 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**162b**) (0,309 g, 0,742 mmol) en DMF (10 mL) usando carbonato de potasio (0,256 g, 1,856 mmol) y 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)acetato de etilo (**162a**) (0,144 g, 0,742 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de en hexanos entre 0-100%], etilo 2-(2-((7-(3-

(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**162c**) (0,228 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 552,3 (M+Na); MS (ES-): 528,4 (M-1).

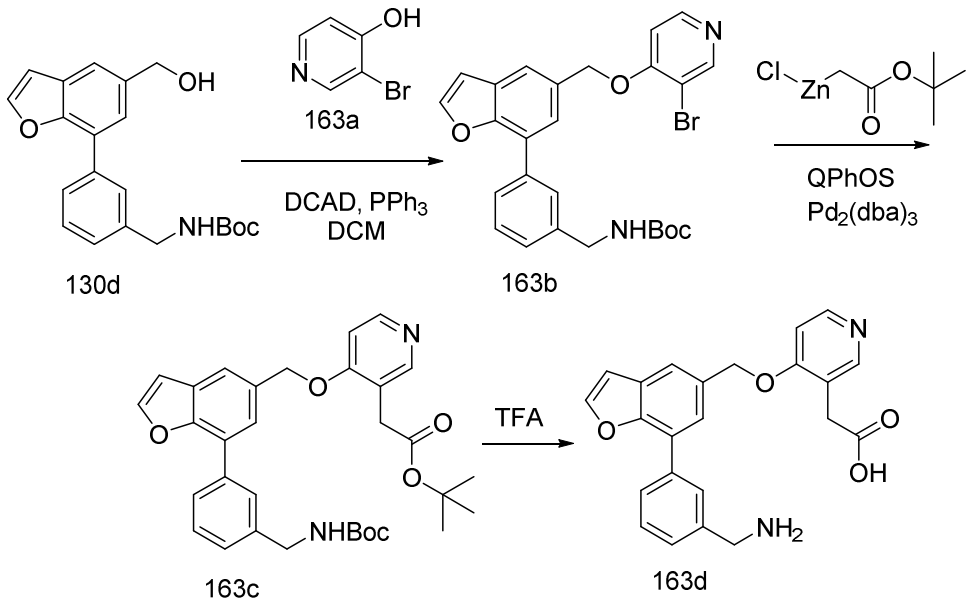
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**162d**)

Se preparó el compuesto **162d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**162c**) (0,223 g, 0,421 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,649 mL, 8,42 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%], sal de TFA de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**162d**) (0,221 g, 97 % de rendimiento) como una cera amarilla; MS (ES+): 430,3 (M+1), 452,3 (M+Na).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**162e**)

Se preparó el compuesto **162e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acetato de etilo (**162d**) (0,108 g, 0,199 mmol) en THF (5 mL) y metanol (10 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,497 mL, 0,994 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metilfenil)acético (**162e**) (0,005 g, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,28 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 6,8, 5,0 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (ES+): 402,3 (M+1), 803,5 (2M+1); MS (ES-): 400,3 (M-1), 436,3 (M+Cl).

Esquema-163



Preparación de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**163d**)

Paso-1: Preparación de 3-(5-(((3-bromopiridin-4-il)oxi)metil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**163b**)

Se preparó el compuesto **163b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (0,5 g, 1,415 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (0,408 g, 1,556 mmol), 3-bromopiridin-4-ol (**163a**) (0,295 g, 1,698 mmol; CAS# 36953-41-0) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 0,571 g, 1,556 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], 3-(5-(((3-bromopiridin-4-il)oxi)metil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**163b**) (320 mg, 44 % de rendimiento) como una cera blanca; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (m, 2 H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+): 531,2, 533,2 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(4-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetato de *tert*-butilo (**163c**)

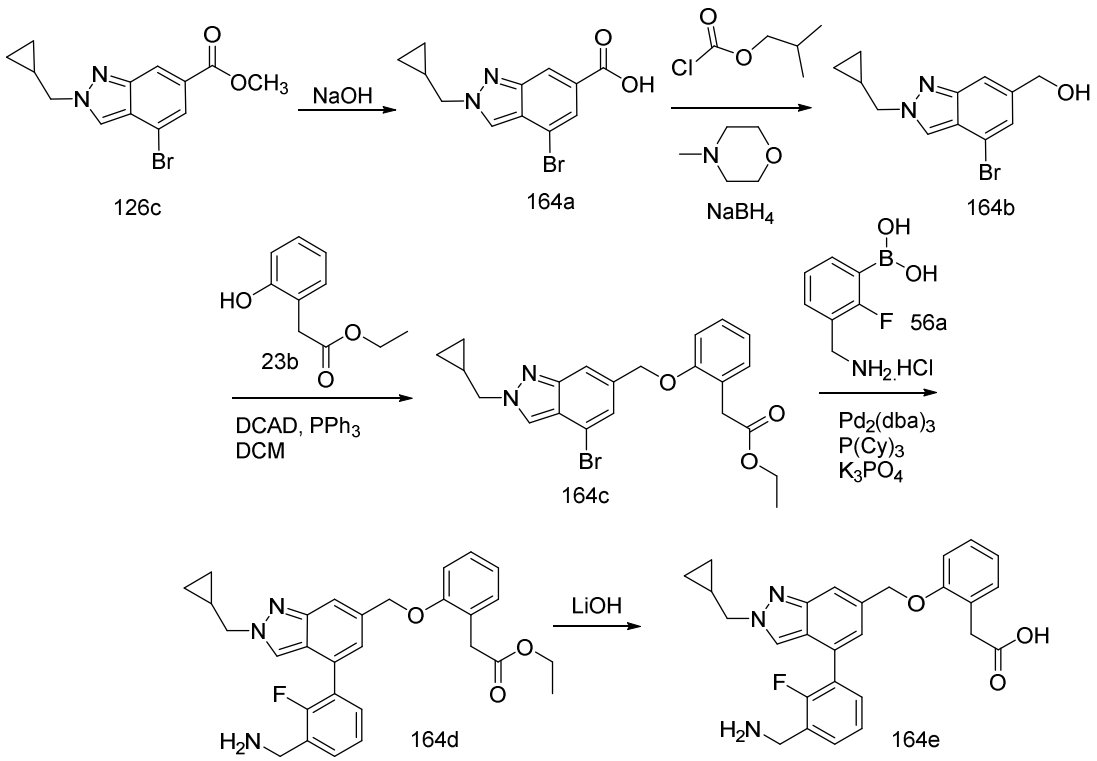
A una solución agitada de 3-(5-(((3-bromopiridin-4-il)oxi)metil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**163b**) (150 mg, 0,294 mmol) en THF (4 mL) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (27,0 mg, 0,029 mmol), Q-Phos (20,93 mg, 0,029 mmol), cloruro de (2-tert-butoxi-

2-oxoetil)zinc(II) (solución en éter 0,5 M) (1,178 mL, 0,589 mmol), se desgasificó durante 4 minutos y se calentó a 70 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y salmuera (5 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y se filtró a través de una pequeña amohadilla de Celite. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-40 hasta 100%)] para dar 2-(4-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetato de *tert*-butilo (**163c**) (100 mg, 62 % de rendimiento) como un material pegajoso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,22 (s, 9H); MS (ES+): 545,5 (M+1), 567,3 (M+Na), (ES-): 579,5 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**163d**)

Se preparó el compuesto **163d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(4-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acetato de *tert*-butilo (**163c**) (100 mg, 0,184 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,424 mL, 5,51 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**163d**) (32 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (bs, 3H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,12 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H); MS (ES+): 389,2 (M+1), 411,3 (M+Na), (ES-): 387,3 (M-1), 423,3 (M+Cl).

Esquema-164



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**164e**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxílico (**164a**)

Se preparó el compuesto **164a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (**126c**) (0,802 g, 2,59 mmol) en THF (10 mL) y metanol (20 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 5,19 mL, 10,38 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxílico (**164a**) (0,755 g, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 8,68 - 8,55 (m, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (m, 1H), 0,62 - 0,53 (m, 2H), 0,52 - 0,45 (m, 2H); MS (ES+): 297,1, 295,1 (M+2); MS (ES-): 295,2, 293,2 (M-2).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metanol (**164b**)

Se preparó el compuesto **164b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-carboxílico (**164a**) (0,731 g, 2,477 mmol) usando N-metilmorfolina (0,327 mL, 2,97 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo (0,390 mL, 2,97 mmol) y $NaBH_4$ (0,281 g, 7,43 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%]

(4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metanol (**164b**) (0,377 g, 54 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,53 - 1,28 (m, 1H), 0,64 - 0,51 (m, 2H), 0,49 - 0,41 (m, 2H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**164c**)

Se preparó el compuesto **164c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metanol (**164b**) (0,361 g, 1,284 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (0,370 g, 1,412 mmol) 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,255 g, 1,412 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 0,519 g, 1,412 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-50%], 2-(2-((4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**164c**) (0,232 g, 41 % de rendimiento) como una cera blanca; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 - 8,37 (m, 1H), 7,80 - 7,56 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,29 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 1H), 1,20 - 1,01 (m, 3H), 0,62 - 0,50 (m, 2H), 0,50 - 0,39 (m, 2H); MS (ES+): 465,2, 467,1 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**164d**)

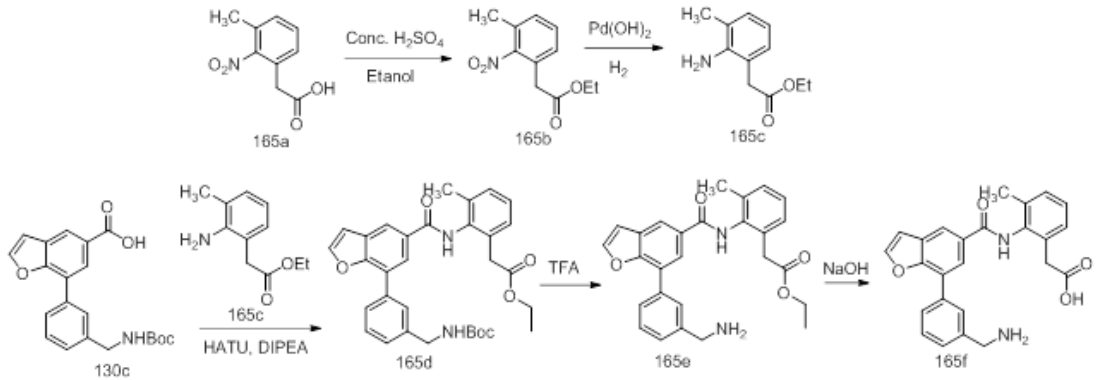
Se preparó el compuesto **164d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**164c**) (0,223 g, 0,503 mmol) en dioxano (6 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (0,127 g, 0,755 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 1,161 mL, 1,509 mmol), triciclohexilfosfina (0,085 g, 0,302 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,092 g, 0,101 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-40%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**164d**) (0,125 g, 51,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 – 8,37 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H),

7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,22 – 4,11 (m, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,60 – 0,48 (m, 2H), 0,48 – 0,38 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,24; MS (ES+): 488,3 (M+1); 975,6 (2M+1); MS (ES-): 522,4 (M+Cl); pureza HPLC: 97,03%.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**164e**)

Se preparó el compuesto **164e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**164d**) (0,061 g, 0,125 mmol) en THF (3 mL) y metanol (7 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,026 g, 0,626 mmol) en agua (1,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-6-il)metoxi)fenil)acético (**164e**) (0,037 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 – 8,48 (m, 3H, intercambiable por D_2O), 8,48 – 8,41 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,98 – 6,83 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,51 – 1,31 (m, 1H), 0,61 – 0,47 (m, 2H), 0,48 – 0,40 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,03; MS (ES+): 460,3 (M+1); 919,5 (2M+1); MS (ES-): 458,4 (M-1), 494,3 (M+Cl).

Esquema-165



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acético (**165f**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-metil-2-nitrofenil)acetato de etilo (**165b**)

A una solución de ácido 2-(3-metil-2-nitrofenil)acético (**165a**) (1,00 g, 5,12 mmol CAS# 18710-86-6) en etanol (30 mL) se agregó H_2SO_4 (0,273 mL, 5,12 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo resultante se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 25 g, eluyendo con acetato de en hexanos entre 0-100%] para obtener etilo 2-(3-metil-2-nitrofenil)acetato de etilo (**165b**) (1,023 g, 89 % de rendimiento) como un jarabe espeso amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-amino-3-metilfenil)acetato de etilo (**165c**)

A una solución de 2-(3-metil-2-nitrofenil)acetato de etilo (**165b**) (0,500 g, 2,240 mmol) en EtOAc (15 mL) se agregó hidróxido de paladio sobre carbono (0,315 g, 2,240 mmol) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (balón) durante 3h. La mezcla de reacción se filtró sobre almohadilla de Celite, la almohadilla se enjuagó con EtOAc (3 x 25 mL) y el filtrado combinado se concentró y se secó bajo vacío para dar 2-(2-amino-3-metilfenil)acetato de etilo (**165c**) (0,079 g, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,87 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**165d**)

Se preparó el compuesto **165d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**130c**) (0,12 g, 0,327 mmol) en DMF (5 mL) usando 2-(2-amino-3-metilfenil)acetato de etilo (**165c**) (0,076 g, 0,392 mmol), DIPEA (0,171 mL, 0,980 mmol) y HATU (0,149 g, 0,392 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 25 g eluyendo con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos entre 0-100%] 2-(2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**165d**) (0,142 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES+): 565,4 (M+Na); MS (ES-): 577,4 (M+Cl).

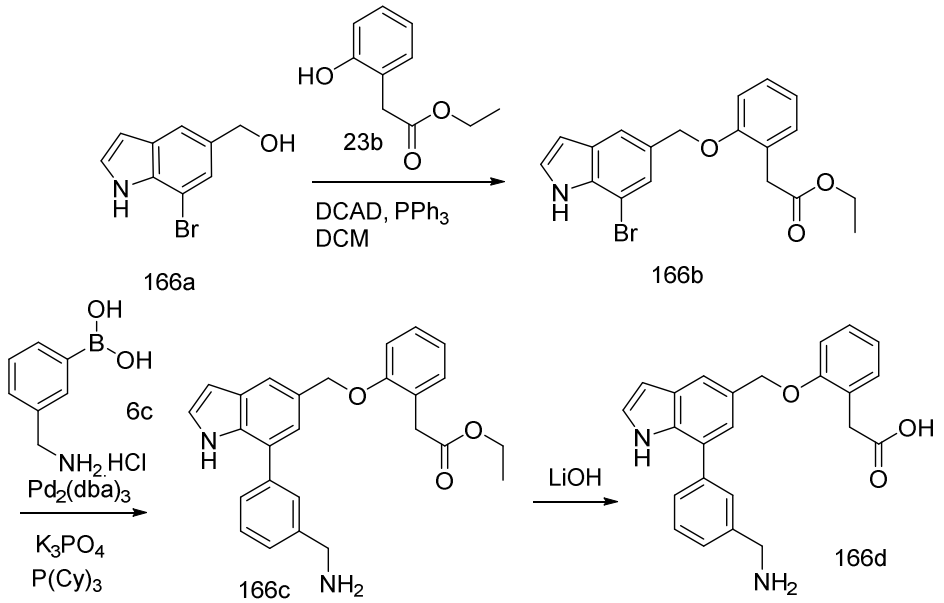
Paso-4: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**165e**)

Se preparó el compuesto **165e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**165d**) (0,139 g, 0,256 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,395 mL, 5,12 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-30%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**165e**) (0,088 g, 62 % de rendimiento) como aducto con TFA; MS (ES+): 443,3 (M+1); MS (ES-): 477,4 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acético (**165f**)

Se preparó el compuesto **165f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4, a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acetato de etilo (**165e**) (0,108 g, 0,199 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (acuoso 2 M, 0,288 mL, 0,576 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-carboxamido)-3-metilfenil)acético (**165f**) (0,004 g, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 10,05 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,26 – 8,19 (m, 2H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,69 – 7,53 (m, 2H), 7,45 – 6,95 (m, 6H, intercambiable por D_2O, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,17 – 8,08 (m, 2H), 8,01 – 7,93 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,13 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,20 (s, 3H); MS (ES+): 415,3 (M+1), 437,2 (M+Na); 829,4 (2M+1); MS (ES-): 413,3 (M-1), 449,3 (M+Cl), 827,5 (2M-1); pureza HPLC: 93,27%.

Esquema-166



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**166d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**166b**)

Se preparó el compuesto **166b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-1H-indol-5-il)metanol (**166a**) (440 mg, 1,946 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Fairfax, David John et al; en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2014/0140956 (incorporada a modo de referencia), 22 de mayo de 2014) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (766 mg, 2,92 mmol) 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (877 mg, 4,87 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (1072 mg, 2,92 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 4:1, luego 0:1)], 2-(2-((7-bromo-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**166b**) (350 mg) como una goma marrón; MS (ES+): 410,1 & 412,1 (M+Na); MS (ES-): 386,2 & 388,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**166c**)

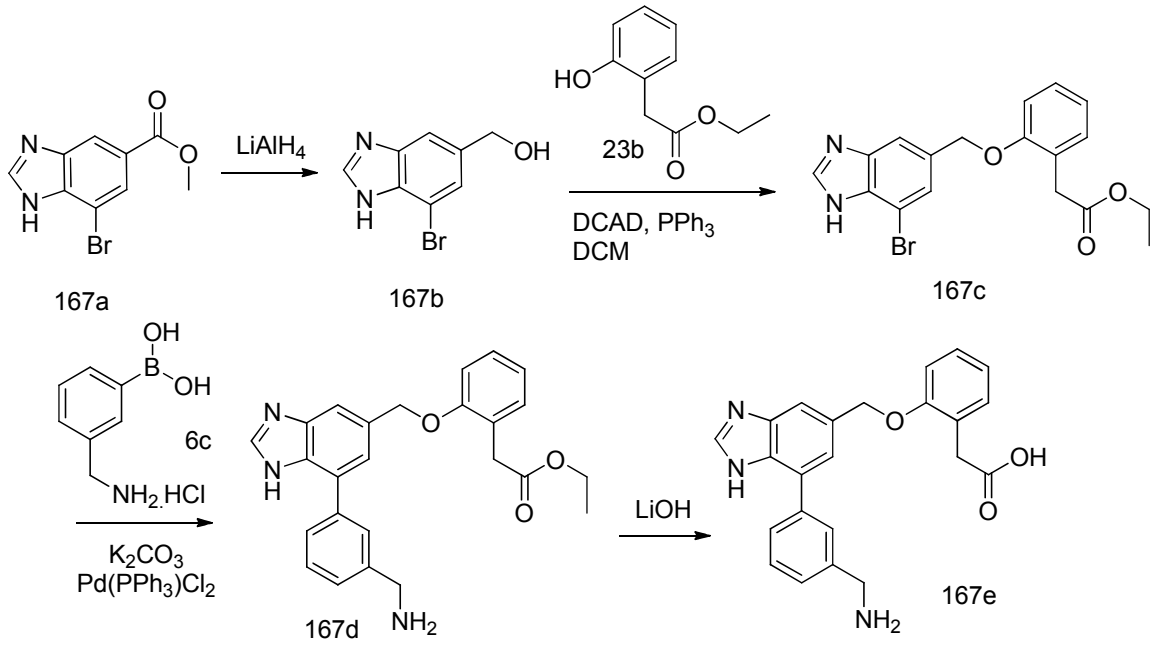
Se preparó el compuesto **166c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**166b**) (240 mg, 0,618 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (174 mg, 0,927 mmol), fosfato de tripotasio (solución 1,3 M, 0,350 mL, 1,051 mmol), triciclohexilfosfina (104 mg, 0,371 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (170 mg,

0,185 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 2 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**166c**) (60 mg) como un sólido marrón; MS (ES+): 415,4 (M+1) & 437,3 (M+Na); MS (ES-): 449,3 (M + Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**166d**)

Se preparó el compuesto **166d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**166c**) (55 mg, 0,133 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (34 mg, 0,796 mmol) en agua (6 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**166d**) (11 mg, 2,3% en tres pasos) como un sólido marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,37 (s, 2H); MS (ES-): 771,7 (2M-1).

Esquema-167



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**167e**)

Paso-1: Preparación de (7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol (**167b**)

A una solución de 7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (**167a**) (300 mg, 1,176 mmol; CAS# 1354756-19-6) en THF (10 mL) enfriada a 0 °C se agregó hidruro de litio y aluminio (44,6 mg, 1,176 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó más hidruro de litio y aluminio (90 mg) y se continuó la agitación de la reacción a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se detuvo cuidadosamente con Na_2SO_4 acuoso 20% (10 mL), agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL, 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)] para dar (7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol (**167b**) (195 mg, 73%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (bs, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,49 (bs, 1H), 7,36 (bs, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,58 (s, 2H); MS (ES+): 249,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**167c**)

Se preparó el compuesto **167c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol (**167b**) (180 mg, 0,793 mmol) en DCM (9 mL), THF (4 mL) y DMF (4 mL) usando trifenilfosfina ((312 mg, 1,189 mmol) 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (357 mg, 1,982 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (437 mg, 1,189 mmol en DCM (9 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 19:1)], 2-(2-((7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**167c**) (54 mg) como una goma color marrón claro; MS (ES-): 387,2 & 389,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**167d**)

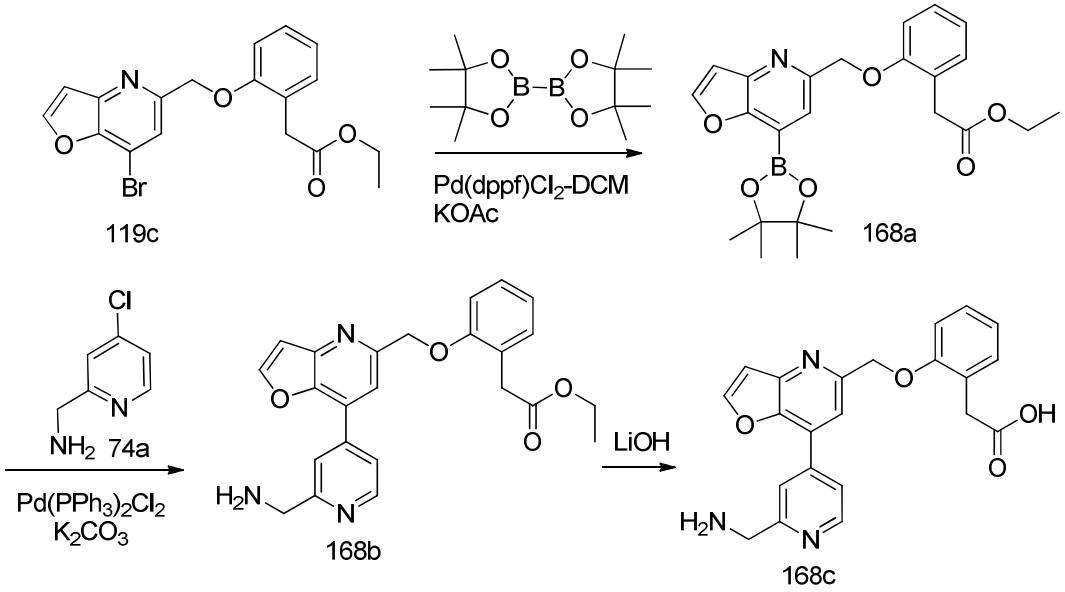
Se preparó el compuesto **167d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**167c**) (50 mg, 0,128 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (36,1 mg, 0,193 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (27,0 mg, 0,039 mmol) y carbonato de potasio (35,5 mg, 0,257 mmol) en agua (0,6 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 95 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con diclorometano/DMA 80 (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-

benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**167d**) (7 mg, 2% en dos pasos) como una goma incolora; MS (ES+): 416,2 (M + 1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**167e**)

Se preparó el compuesto **167e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**167d**) (7 mg, 0,017 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (7,21 mg, 0,168 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/DMA 50 (1:0 hasta 1:1)], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**167e**) (4 mg, 61%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 3H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 5,30 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,66 (s, 2H); MS (ES+): 388,3 (M+1); MS (ES-): 386,3 (M-1); pureza HPLC: 87,87%.

Esquema-168



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**168c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**168a**)

Se preparó el compuesto **168a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo

(**119c**) (430 mg, 1,102 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (420 mg, 1,65 mmol), acetato de potasio (324 mg, 3,31 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (135 mg, 0,17 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**168a**) (150 mg, 31% de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 460,4 (M+Na).

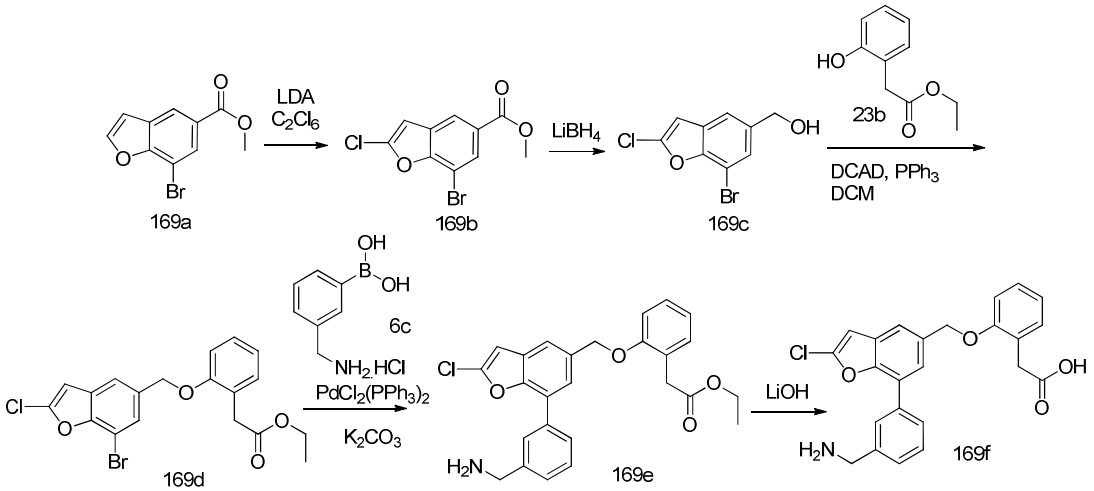
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**168b**)

Se preparó el compuesto **168b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**168a**) (70 mg, 0,16 mmol) en dioxano (6 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (34 mg, 0,24 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (17 mg, 0,02 mmol) y una solución de K_2CO_3 (55 mg, 0,40 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**168b**) (21 mg, 31 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 418,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**168c**)

Se preparó el compuesto **168c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**168b**) (21 mg, 0,050 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (12,67 mg, 0,30 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)furo[3,2-b]piridin-5-il)metoxi)fenil)acético (**168c**) (3 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 3H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,99 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (s, 2H); MS (ES+): 390,2 (M+1); (ES-): 388,2 (M-1).

Esquema-169



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**169f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-clorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**169b**)

A una solución agitada de 7-bromobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**169a**) (3,06 g, 12,00 mmol; CAS# 286836-79-1) en THF seco (10 mL) a -78°C bajo N_2 se agregó por goteo LDA (1,5 M en THF, 11 mL, 16,50 mmol). La mezcla se mantuvo a -78°C durante 1,5 h y luego se agregó una solución de percloroetano (4,06 g, 17,15 mmol) en THF seco (8 mL). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo/hexanos, 0-30%] para dar 7-bromo-2-clorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**169b**) (1,56 g, 45% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metanol (**169c**)

Se preparó el compuesto **169c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-2-clorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**169b**) (1,67 g, 5,77 mmol) en THF (20 mL) usando $LiBH_4$ (4,25 mL, 4 M, 17,00 mmol) y MeOH (0,7 mL, 17,30 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], (7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metanol (**169c**) (1,01 g, 67,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**169d**)

Se preparó el compuesto **169d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metanol (**169c**) (1,02 g, 3,90 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (1,12 g, 4,27 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (862 mg, 4,78 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 1,55 g, 4,22 mmol) en DCM (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**169d**) (839 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 7,06 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

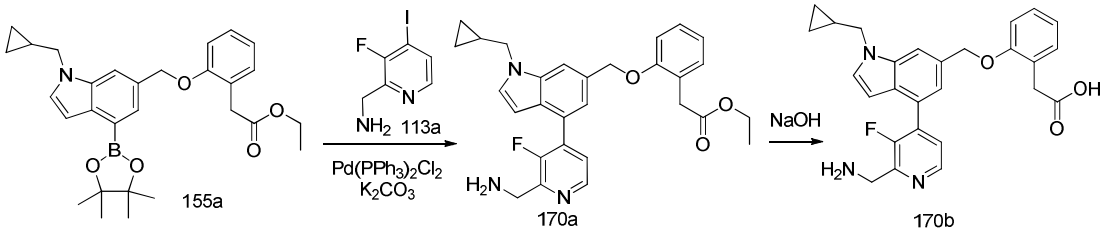
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**169e**)

Se preparó el compuesto **169e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**169d**) (230 mg, 0,543 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (142 mg, 0,941 mmol), una solución de K_2CO_3 (231 mg, 1,671 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (61 mg, 0,087 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] el compuesto **169e** (160 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. Se obtuvo una muestra analítica por purificación usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**169e**) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 3H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,87 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS(ES+): 450,2 (M+1); pureza HPLC 100%. Análisis calculado para $C_{26}H_{24}ClNO_4$.HCl.H_2O: C, 61,91; H, 5,40; N, 2,78; Encontrado: C, 62,28; H, 5,13; N, 2,82.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**169f**)

Se preparó el compuesto **169f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**169e**) (112 mg, 0,249 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 2,505 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**169f**) (68 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 – 7,56 (m, 4H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 8,01 – 7,78 (m, 2H), 7,78 – 7,43 (m, 4H), 7,36 – 7,14 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 422,1 (M+1); MS(ES-): 420,2 (M-1). pureza HPLC 100%. Análisis calculado para $C_{24}H_{20}ClNO_4HCl.H_2O$: C, 60,51; H, 4,87; Cl, 14,89; N, 2,94; Encontrado: C, 60,81; H, 4,75; Cl, 14,95; N, 3,04.

Esquema-170



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**170b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**170a**)

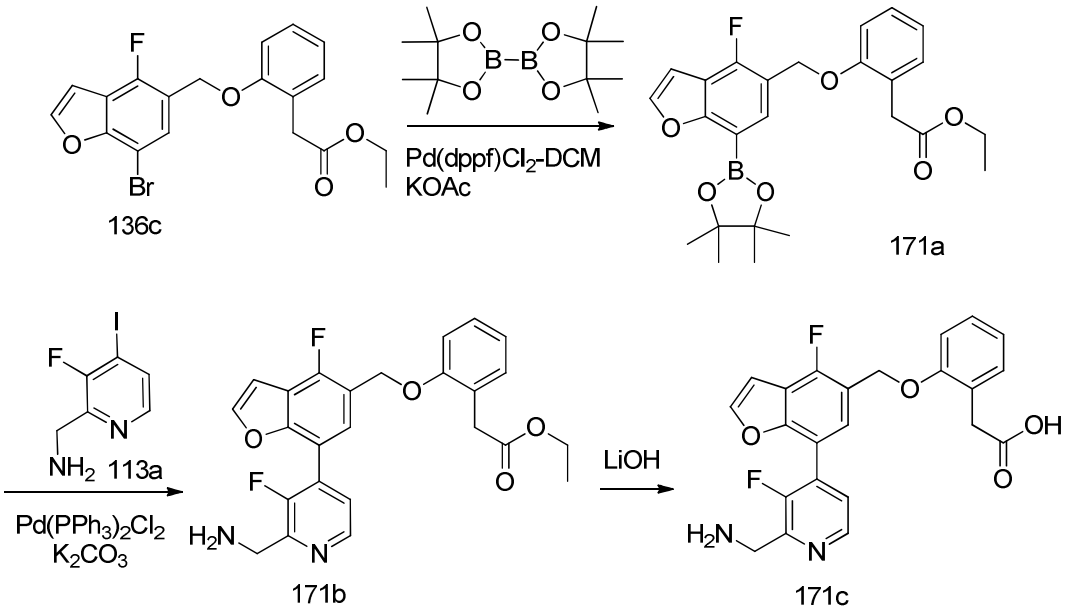
Se preparó el compuesto **170a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**155a**) (0,7 g, 1,43 mmol) en dioxano (7 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (0,28 g, 1,10 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,12 g, 0,17 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,38 g, 2,75 mmol) en agua (0,7 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo

con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**170a**) (0,1 g, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 488,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**170b**)

Se preparó el compuesto **170b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**170a**) (0,1 g, 0,21 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando hidróxido de sodio (0,04 g, 1,03 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**170b**) (0,01 g, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,38 – 1,16 (m, 1H), 0,58 – 0,31 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,89; MS (ES+): 460,3 (M+1); MS (ES-): 458,3 (M-1). pureza HPLC: 96,70 %.

Esquema-171



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**171c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**171a**)

Se preparó el compuesto **171a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**136c**) (510 mg, 1,25 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (477 mg, 1,88 mmol), acetato de potasio (369 mg, 3,76 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (153 mg, 0,19 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**171a**) (400 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 477,2 (M+Na); (ES-): 453,3 (M-1).

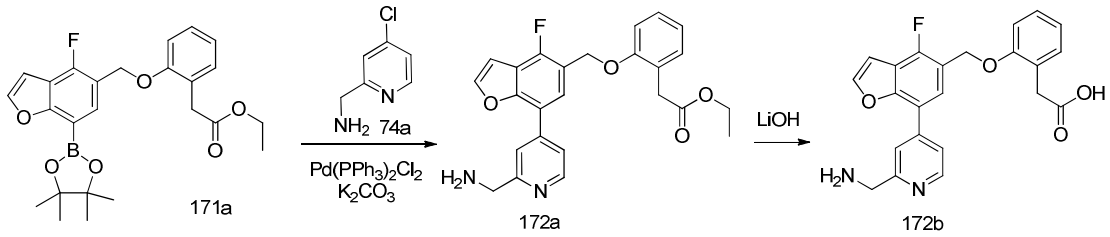
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**171b**)

Se preparó el compuesto **171b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**171a**) (190 mg, 0,42 mmol) en dioxano (6 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (137 mg, 0,54 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (44 mg, 0,063 mmol) y una solución de K_2CO_3 (173 mg, 1,26 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**171b**) (88 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 – 8,56 (m, 4H, Parcialmente intercambiable por D_2O), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 6,94 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,43 – 4,29 (m, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,23, -128,69; MS (ES+): 453,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**171c**)

Se preparó el compuesto **171c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**171b**) (60 mg, 0,13 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (6 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (7,23 mg, 0,17 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**171c**) (22 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 – 8,51 (m, 4H, parcialmente intercambiable por D_2O), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 4H), 6,93 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,42 – 4,30 (m, 2H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,30, -128,46; MS (ES+): 425,2 (M+1); (ES-): 423,3 (M-1).

Esquema-172



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**172b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**172a**)

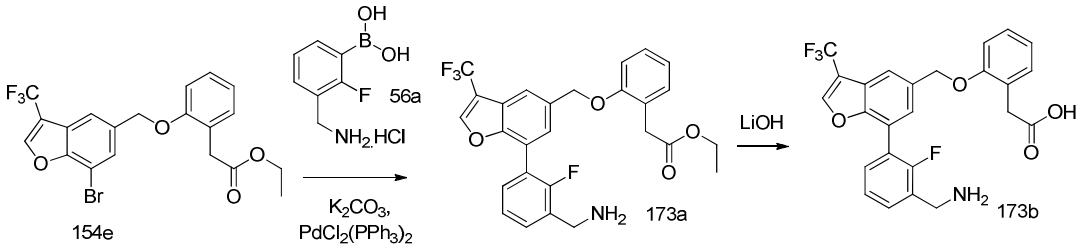
Se preparó el compuesto **172a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**171a**) (190 mg, 0,42 mmol) en dioxano (6 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (78 mg, 0,54 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (44,0 mg, 0,063 mmol) y una solución de K_2CO_3 (173 mg, 1,26 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**172a**) (70 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78

(dd, *J* = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,51 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,09 – 8,05 (m, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,94 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,30 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,63; MS (ES+): 435,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**172b**)

Se preparó el compuesto **172b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**172a**) (56 mg, 0,13 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (6 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (7,03 mg, 0,17 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**172b**) (15 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 1H), 8,05 – 7,93 (m, 2H), 7,34 – 7,16 (m, 4H), 6,94 (td, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,35; MS (ES+): 407,2 (M+1); (ES-): 405,3 (M-1).

Esquema-173



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**173b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**173a**)

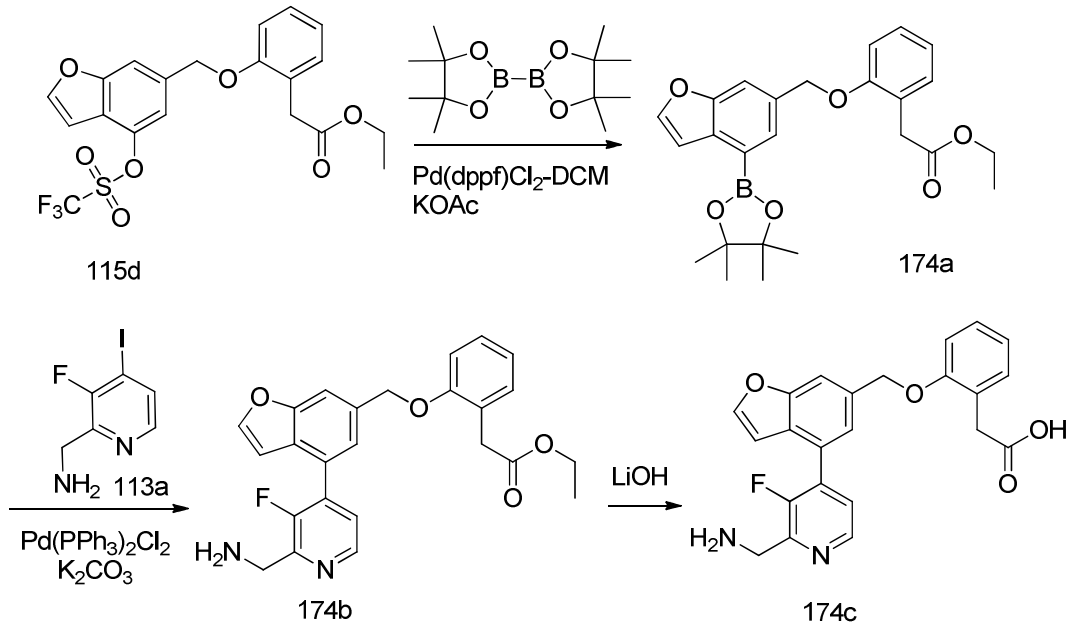
Se preparó el compuesto **173a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154e**) (222 mg, 0,486 mmol) en dioxano (30 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (165 mg, 0,805 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (55 mg, 0,078 mmol) y K_2CO_3 (220 mg, 1,592 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar calentando a 100 °C durante 3h en un

baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] la base libre del compuesto **173a** (181 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. Se obtuvo una muestra analítica por purificación de base libre usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**173a**) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,66 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 – 7,43 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (q, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08, -118,78. MS (ES+): 502,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**173b**)

Se preparó el compuesto **173b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**173a**) (121 mg, 0,241 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando hidróxido de litio (75 mg, 3,13 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**173b**) (53 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); 19F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -118,61. MS (ES+): 474,1 (M+1); MS(ES-): 472,2 (M-1). pureza HPLC 99,28%. Análisis calculado para $C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 58,37; H, 4,02; Cl, 6,89; N, 2,72; Encontrado: C, 58,34; H, 3,88; Cl, 6,80; N, 2,78.

Esquema-174



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**174c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**174a**)

Se preparó el compuesto **174a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**115d**) (500 mg, 1,091 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (415 mg, 1,636 mmol), acetato de potasio (321 mg, 3,27 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (134 mg, 0,164 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 15 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24g, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 5:1)], 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**174a**) (235 mg) como una goma incolora; MS (ES+): 459,4 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**174b**)

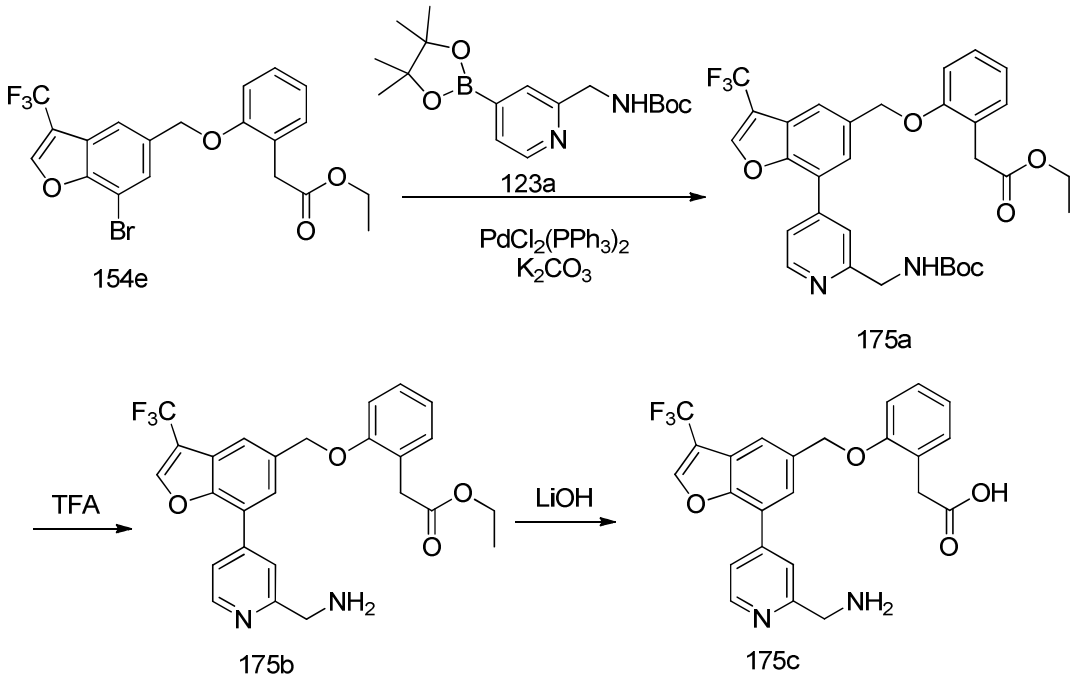
Se preparó el compuesto **174b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**174a**) (220 mg, 0,504 mmol) en dioxano (4 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (191 mg, 0,756 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (106 mg, 0,151 mmol) y una solución de K_2CO_3 (209 mg, 1,513

mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**174b**) (51 mg) como una goma color marrón claro; MS (ES^+): 435,20 (M + 1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**174c**)

Se preparó el compuesto **174c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**174b**) (48 mg, 0,110 mmol) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (28 mg, 0,663 mmol) en agua (3,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**174c**) (5 mg, 1,3% en tres pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 – 6,95 (m, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,89; MS (ES+): 407,2 (M+1); MS (ES-): 405,2 (M-1); pureza HPLC: 92,60%.

Esquema-175



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**175c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**175a**)

Se preparó el compuesto **175a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154e**) (229 mg, 0,501 mmol) en dioxano (5 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (**123a**) (380 mg, 1,137 mmol), K_2CO_3 (245 mg, 1,773 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (56 mg, 0,080 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 20-100%], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**175a**) (263 mg, 90% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 585,3 (M+1).

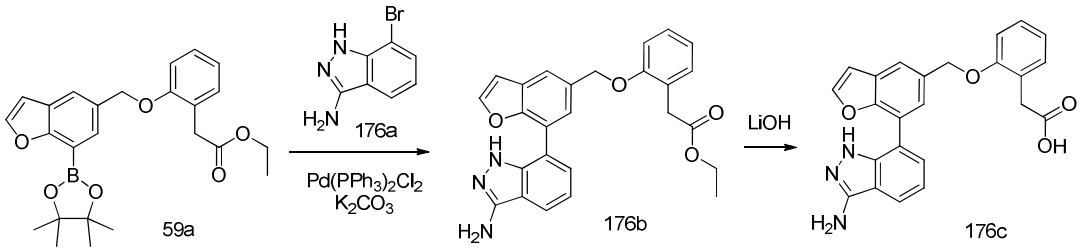
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**175b**)

Se preparó el compuesto **175b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**175a**) (263 mg, 0,450 mmol) en DCM (6 mL) usando TFA (0,5 mL, 6,49 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo DMA/DCM (0-80%)] la base libre del compuesto **175b** (205 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se obtuvo una muestra analítica por purificación adicional usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**175b**) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 3H), 8,18 – 8,09 (m, 1H), 8,06 – 7,83 (m, 3H), 7,36 – 7,18 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,32 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 485,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**175c**)

Se preparó el compuesto **175c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**175b**) (140 mg, 0,289 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (81 mg, 3,38 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**175c**) (71 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,65 (bs, 3H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 – 7,92 (m, 3H), 7,34 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 457,2 (M+1); MS(ES-): 455,3 (M-1). pureza HPLC 97,6%.

Esquema-176



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**176c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**176b**)

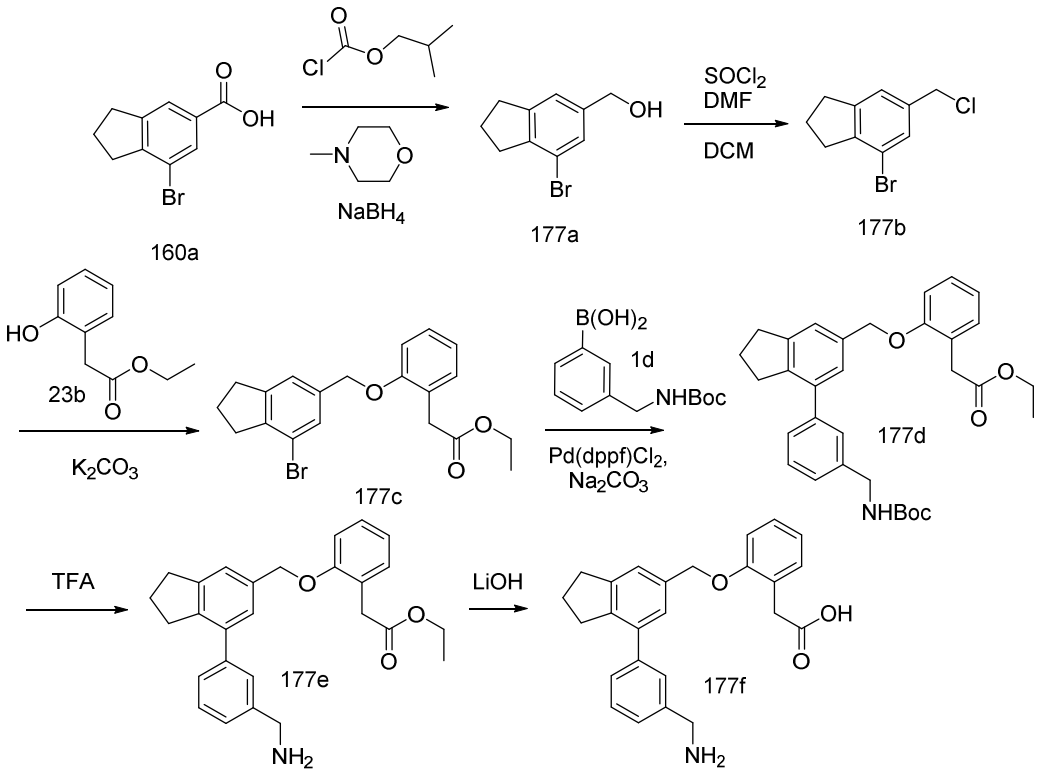
Se preparó el compuesto **176b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (241 mg, 0,552 mmol) en dioxano (5 mL) usando 7-bromo-1H-indazol-3-amina (**176a**) (160 mg, 0,755 mmol; CAS# 1234616-28-4), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (72 mg, 0,103 mmol) y una solución de K_2CO_3 (355 mg, 2,57 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 40-100%] la base libre del compuesto **176b** (209 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Una muestra analítica se preparó por purificación usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl)

entre 0-100%] para dar 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**176b**) sal de HCl como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,73 (m, 2H), 7,67 – 7,57 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 442,2 (M+1); MS (ES-): 440,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**176c**)

Se preparó el compuesto **176c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**176b**) (159 mg, 0,360 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (92 mg, 2,19 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-amino-1H-indazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**176c**) (79 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,66 (s, 2H), 8,06 – 7,92 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 – 7,10 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); MS (ES+): 414,2 (M+1); MS(ES-): 412,2 (M-1).

Esquema-177



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acético (**177f**)

Paso-1: Preparación de (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol (**177a**)

Se preparó el compuesto **177a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxílico (**160a**) ((5,0 g, 20,74 mmol) usando N-metilmorfolina ((2,30 g, 22,81 mmol) en THF (50 mL), cloroformiato de isobutilo (3,11 g, 22,81 mmol) y $NaBH_4$ (1,17 g, 31,11 mmol) en agua (6,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en *n*-hexano], (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol (**177a**) (1,9 g, 42%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 2H).

Paso-2: Preparación de 4-bromo-6-(clorometil)-2,3-dihidro-1H-indeno (**177b**)

A una solución agitada de (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol (**177a**) (2,0 g, 8,80 mmol) en DCM (40,0 mL) se agregó a 0 °C cloruro de tionilo (3,1g, 26,42 mmol), una gota de DMF y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar 4-bromo-6-(clorometil)-2,3-dihidro-1H-indeno (**177b**) (1,93 g, 89%) como un aceite incoloro.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177c**)

A una solución agitada de 4-bromo-6-(clorometil)-2,3-dihidro-1H-indeno (**177b**) (crudo del paso precedente, 1,9 g, 7,73 mmol,) en DMF (19,0 mL) se agregó a temperatura ambiente carbonato de potasio (5,3 g, 38,69 mmol) y 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo **(23b)** (2,0 g, 11,59 mmol), se agitó durante 14 h y se detuvo con agua (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 200,0 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna eluyendo con 0-20% de acetato de etilo en *n*-hexano para obtener 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177c**) (1,4 g, 49,12 %) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (p, J = 7,7 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177d**)

Se preparó el compuesto **177d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177c**) (0,5 g, 1,28 mmol) en acetonitrilo (14 mL), dioxano (6 mL) usando ácido (3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (**1d**) (0,48 g, 1,92 mmol), Na_2CO_3 (0,40 g, 3,85 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (0,10 g, 0,12 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante 14 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc en *n*-hexano], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177d**) (0,13 g, 20 %) como un líquido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 6H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 4H), 2,00 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177e**)

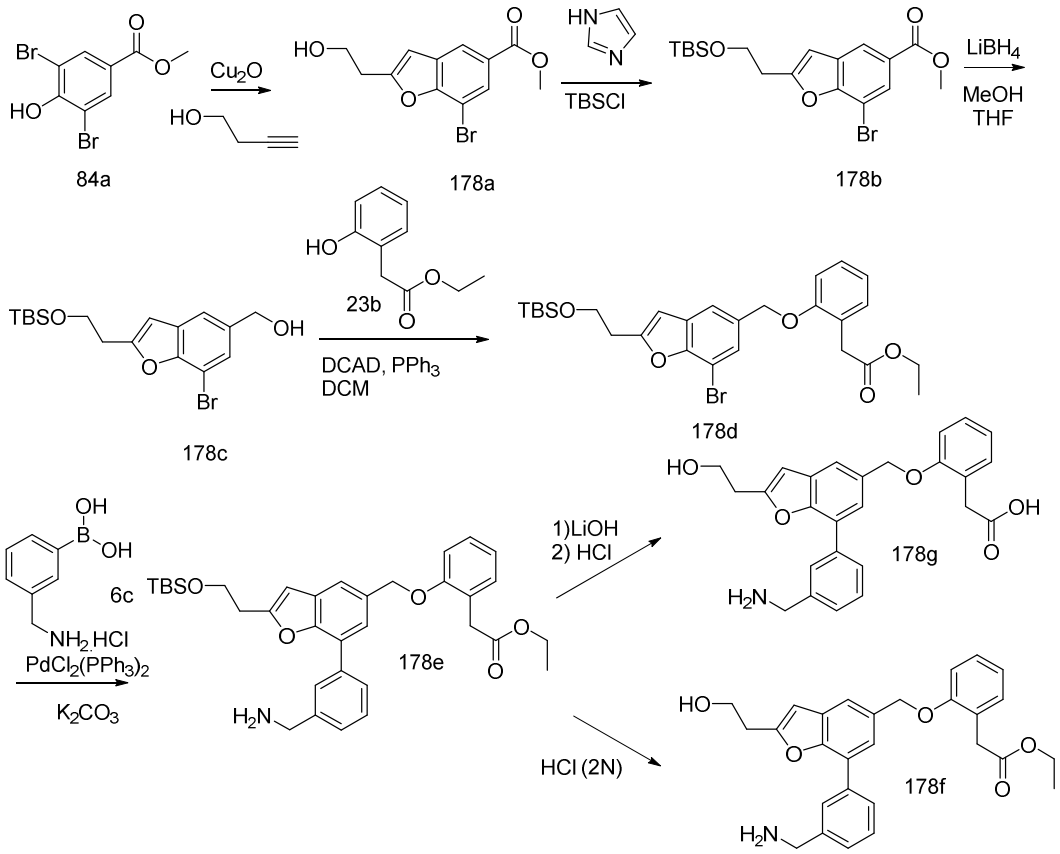
Se preparó el compuesto **177e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177d**) (0,1 g, 0,194 mmol) en DCM (7 mL) usando TFA (0,223 mL, 2,91 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, sal de TFA de 2-(2-

((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177e**) (0,103 g, 100 % de rendimiento) como un sólido; MS (ES+): 416,3 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acético (**177f**)

Se preparó el compuesto **177f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**177e**) (0,194 mmol) en THF/metanol (3:1 mL) usando hidróxido de litio hidratado (163 mg, 3,88 mmol) en agua (3,9 mL, 1 N). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 30 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] y [C18 (12 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metoxi)fenil)acético (**177f**) (1 mg, 1,2% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (s, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,01 (t, J = 7,3 Hz, 2H); MS (ES+): 388,2 (M+1); (ES-): 386,30 (M-1).

Esquema-178



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**178g**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**178a**)

Se preparó el compuesto **178a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**84a**) (15 g, 48,4 mmol) en piridina (500 mL) usando but-3-in-1-ol (3,39 g, 48,4 mmol) y óxido de cobre(I) (3,46 g, 24,20 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-80%], 7-bromo-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**178a**) (8,1 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,90 (m, 1H), 4,95 – 4,82 (m, 1H, intercambiable por D_2O), 3,88 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,99 (td, J = 6,4, 1,0 Hz, 2H); MS (ES+): 299,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**178b**)

A una solución de 7-bromo-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**178a**) (6 g, 20,06 mmol) e imidazol (1,37 g, 20,06 mmol) en DCM anhidro (120 mL) a 0° C se agregó

TBS-Cl (3,02 g, 20,06 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%] para dar 7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**178b**) (7,5 g, 90 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

Paso-3: Preparación de (7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metanol (**178c**)

Se preparó el compuesto **178c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**178b**) (7,32 g, 17,71 mmol) en THF (60 mL) usando $LiBH_4$ (17,71 mL, 53,1 mmol, 3 M solución en THF) y MeOH (2,2 mL, 53,1 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], (7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metanol (**178c**) (6,36 g, 93 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (m, 1H), 6,75 – 6,71 (m, 1H), 5,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,04 (s, 6H); MS (ES+) 387,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**)

Se preparó el compuesto **178d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metanol (**178c**) (6,11 g, 15,85 mmol) en DCM (100 mL) usando trifenilfosfina (4,16 g, 15,85 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (2,86 g, 15,85 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 5,82 g, 15,85 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-20%], 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**) (6,5 g, 75 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H),

5,18 (s, 2H), 4,12 – 3,90 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 0,9 Hz, 9H), 0,00 (s, 6H);

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178e**)

Se preparó el compuesto **178e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**) (650 mg, 1,19 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (334 mg, 1,78 mmol), una solución de K_2CO_3 (492 mg, 3,56 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (125 mg, 0,18 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178e**) (441 mg, 65% de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 574,3 (M+1).

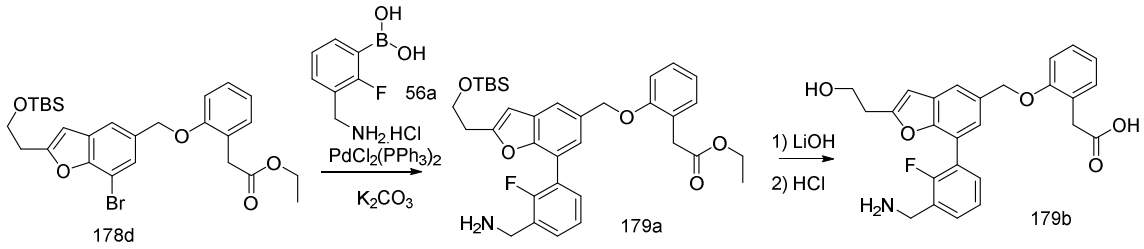
Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178f**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178e**) (200 mg, 0,349 mmol) en THF (10 mL) se agregó HCl (2N, 1,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3h y se concentró al vacío. El residuo se colocó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación adicional por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178f**) (114 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,98 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (dt, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,48 (m, 4H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,89 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,12 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 460,3 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**178g**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178e**) (212 mg, 0,369 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) se agregó hidróxido de litio monohidrato (20 mg, 0,480 mmol) en agua (2,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12h y se acidificó a PH~4. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**178g**) (120 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,48 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,01 – 7,96 (m, 1H), 7,93 (dt, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,88 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,78 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); MS (ES+): 432,2 (M+1); (ES-): 430,3 (M-1).

Esquema-179



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**179b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**179a**)

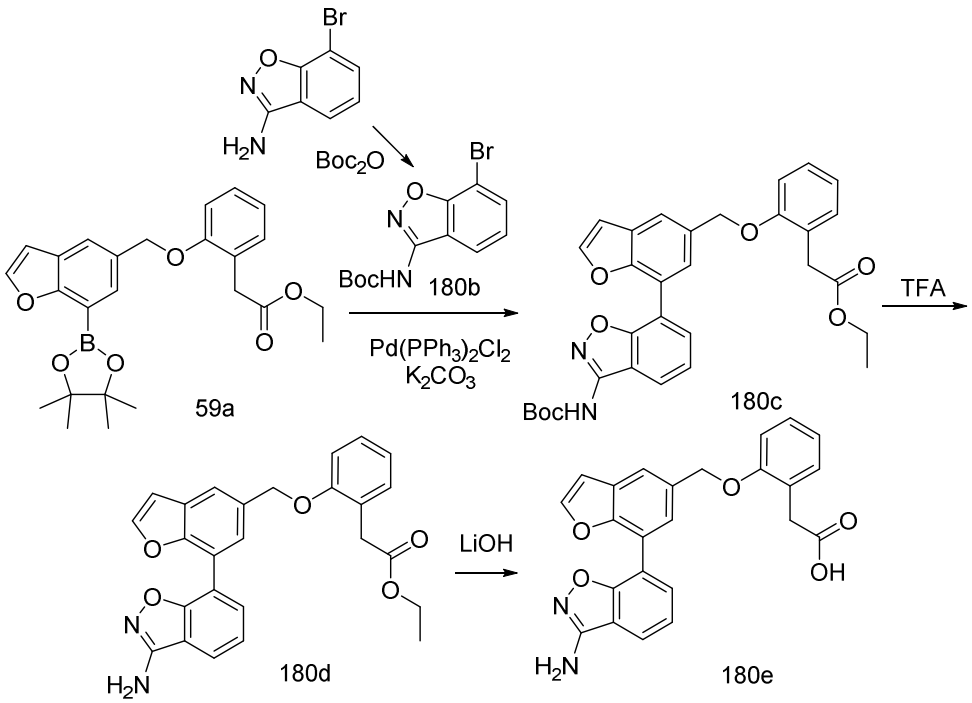
Se preparó el compuesto **179a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**) (225 mg, 1,10 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (225 mg, 1,10 mmol), una solución de K_2CO_3 (303 mg, 2,19 mmol) en agua (1 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (103 mg, 0,15 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] seguida por purificación adicional usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-

(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**179a**) (330 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 – 7,58 (m, 3H), 7,48 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,95 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,84; MS (ES+): 592,4 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**179b**)

Se preparó el compuesto **179b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del Esquema-178 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**179a**) (175 mg, 0,30 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (50 mg, 1,18 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**179b**) (80 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,54 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 7,74 – 7,62 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 – 6,67 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,17 (s, 2H), 3,72 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,65; MS (ES+): 450,2 (M+1); (ES-): 448,3 (M-1).

Esquema-180



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**180e**)

Paso-1: Preparación de (7-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**180b**)

Una mezcla de 7-bromobenzo[d]isoxazol-3-amina (90 mg, 0,422 mmol; CAS # 1260860-32-9), Boc_2O (0,298 mL, 1,283 mmol), DMAP (17 mg, 0,139 mmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-25%] para dar (7-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**180b**) (132 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**180c**)

Se preparó el compuesto **180c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (153 mg, 0,351 mmol) en dioxano (5 mL) usando (7-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)carbamato de *tert*-butilo (**180b**) (130 mg, 0,415 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (41 mg, 0,058 mmol) y una solución de K_2CO_3 (162 mg, 1,172 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**180c**) (168 mg, 0,310 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 543,2 (M+1).

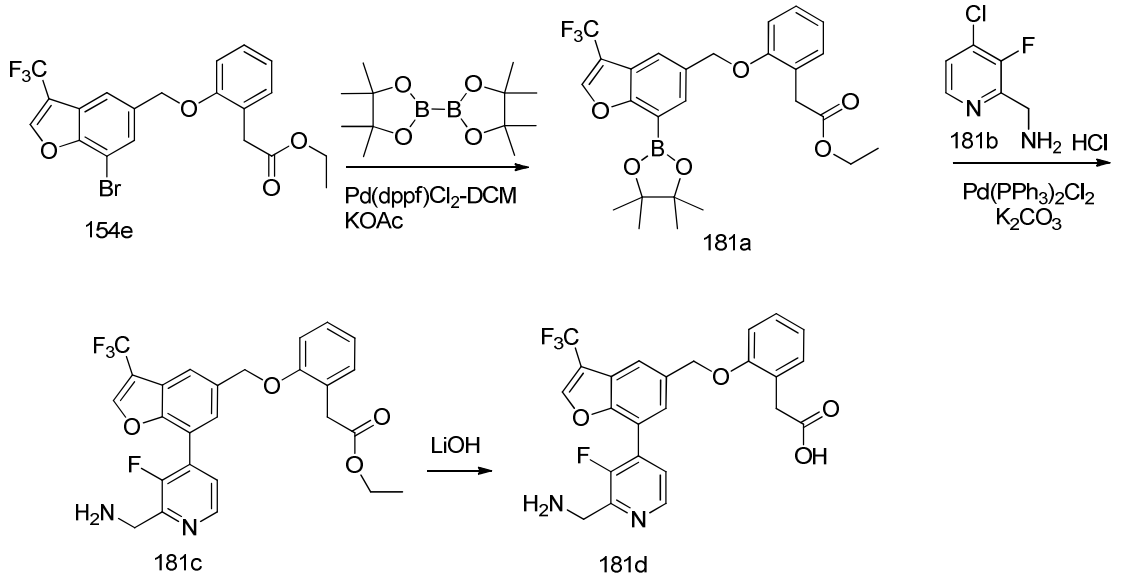
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**180d**)

Se preparó el compuesto **180d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)benzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**180c**) (168 mg, 0,310 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,3 mL, 3,89 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 40-100%], 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**180d**) (55 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,14 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,05 – 6,92 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**180e**)

Se preparó el compuesto **180e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**180d**) (55 mg, 0,124 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (31 mg, 0,74 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-aminobenzo[d]isoxazol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**180e**) (26 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (td, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); MS (ES+): 415,1 (M+1); MS (ES-): 413,2 (M-1).

Esquema-181



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**181d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**181a**)

Se preparó el compuesto **181a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**154e**) (250 mg, 0,547 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (212 mg, 0,835 mmol), acetato de potasio (175 mg, 1,783 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (51 mg, 0,062 mmol) en dioxano anhidro (6 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**181a**) (146 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,09 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,13 (p, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,69 (s, 2H), 1,44 (s, 12H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -59,32.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**181c**)

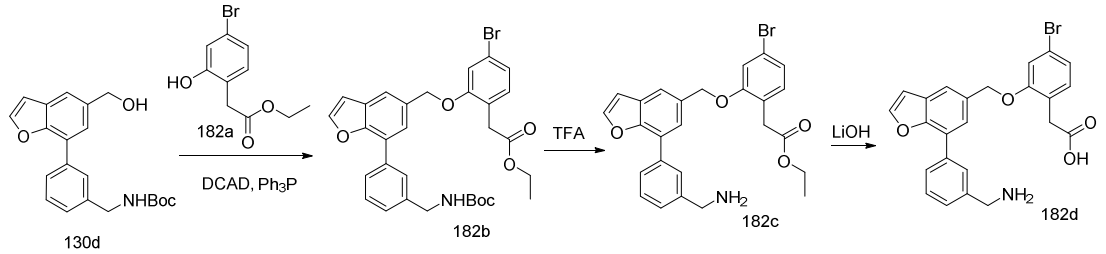
Se preparó el compuesto **181c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**181a**) (142 mg, 0,282 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de (4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanamina (**181b**) (80

mg, 0,404 mmol; CAS # 1646565-99-2), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (35 mg, 0,050 mmol) y una solución de K_2CO_3 (220 mg, 1,592 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-80%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**181c**) (147 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 503,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**181d**)

Se preparó el compuesto **181d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**181c**) (147 mg, 0,293 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (65 mg, 1,55 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**181d**) (14 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O Exchange) δ 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -128,49. MS (ES+): 475,2 (M+1); MS(ES-): 473,3 (M-1).

Esquema-182



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acético (**182d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**)

Se preparó el compuesto **182b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (1,910 g, 5,40 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (1,559 g, 5,94 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**182a**) (1,4 g, 5,40 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,182 g, 5,94 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 80 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%], 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (1,97 g, 61% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 494,10, 496,10 (M+2, pérdida de Boc).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**182c**)

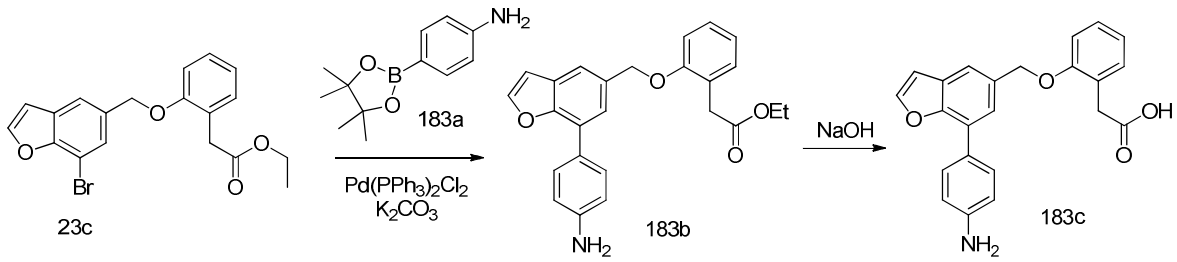
Se preparó el compuesto **182c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,250 g, 0,421 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,324 mL, 4,21 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-40%], sal de TFA de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**182c**) (0,126 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 3H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,10, 494,10 (M+2); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73,47; MS (ES-): 494,20, 492,20 (M-2); pureza HPLC: 84,72%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acético (**182d**)

Se preparó el compuesto **182d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**182c**) (0,100 g, 0,202 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL)

usando LiOH 2M (0,506 mL, 1,011 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-bromofenil)acético (**182d**) (0,076 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,33 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,62 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,24 – 4,06 (m, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 468,10, 466,10 (M+2); MS (ES-): 466,15, 464,20 (M-2); pureza HPLC: 90,92%.

Esquema-183



Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**183c**)

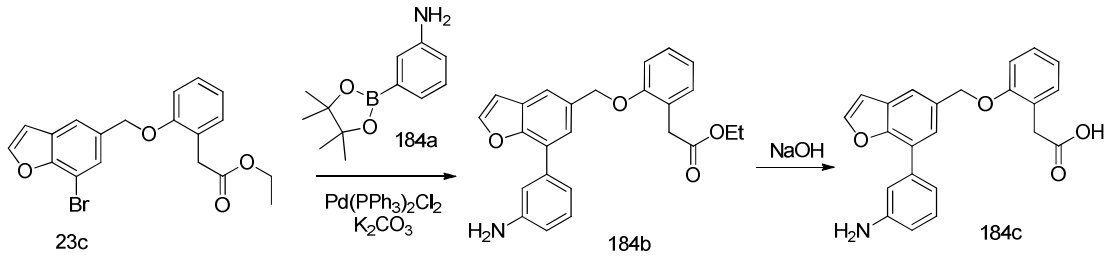
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**183b**)

Se preparó el compuesto **183b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (500 mg, 1,285 mmol) en dioxano (10 mL) usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**183a**) (310 mg, 1,413 mmol; CAS # 214360-73-3), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (90 mg, 0,128 mmol) y K_2CO_3 (533 mg, 3,85 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 80 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexano], 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**183b**) (0,38 g, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,81 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 402 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**183c**)

Se preparó el compuesto **183c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**183b**) (0,22 g, 0,548 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (2 mL de cada uno) usando NaOH (0,088 g, 2,192 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(4-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**183c**) (73 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,86 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); pureza HPLC: 98,9; MS (ES-): 372 (M-1).

Esquema-184



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**184c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184b**)

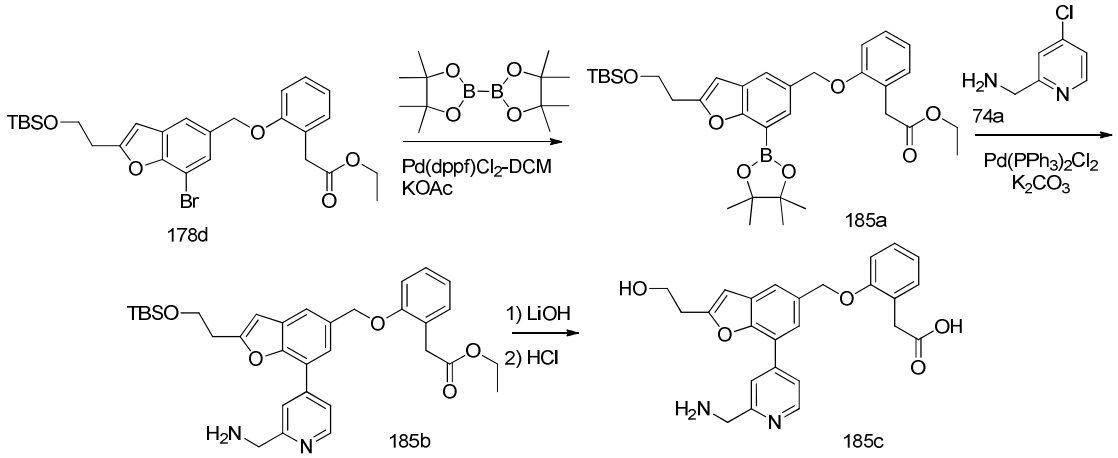
Se preparó el compuesto **184b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (200 mg, 0,514 mmol) en dioxano (2 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (**184a**) (124 mg, 0,565 mmol; CAS # 210907-84-9), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (36 mg, 0,051 mmol) y K_2CO_3 (213 mg, 1,541 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 80 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexano], 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184b**) (134 mg, 65,0 % de rendimiento) como un aceite espeso amarillo opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 6H), 7,04 -

6,93 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 7H); MS (ES+): 424 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**184c**)

Se preparó el compuesto **184c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**184b**) (130 mg, 0,324 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (2 mL de cada uno) usando NaOH (52 mg, 1,295 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-aminofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**184c**) (34 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 3H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES-): 372 (M-1).

Esquema-185



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**185c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185a**)

Se preparó el compuesto **185a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**178d**) (1,4 g, 2,56 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,97 g, 3,84 mmol), acetato de potasio (0,75 g, 7,67 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,31 g, 0,38

mmol) en dioxano anhidro (20 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-40%], 2-(2-((2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185a**) (1,04 g, 68 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,67 – 6,62 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,07 – 3,93 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,19 (s, 12H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185b**)

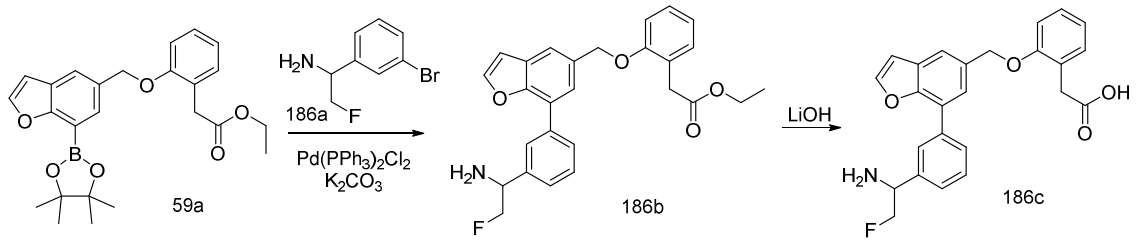
Se preparó el compuesto **185b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185a**) (500 mg, 0,84 mmol) en dioxano (6 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (180 mg, 1,26 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (89 mg, 0,13 mmol) y una solución de K_2CO_3 (291 mg, 2,10 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185b**) (320 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 575,4 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**185c**)

Se preparó el compuesto **185c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del Esquema-178 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**185b**) (212 mg, 0,37 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (20 mg, 0,48 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(2-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**185c**) (28 mg, 18% de rendimiento en 2 pasos) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,26 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 2H),

7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 – 4,28 (m, 2H), 3,80 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); MS (ES+): 433,2 (M+1); (ES-): 431,3 (M-1).

Esquema-186



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**186c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186b**)

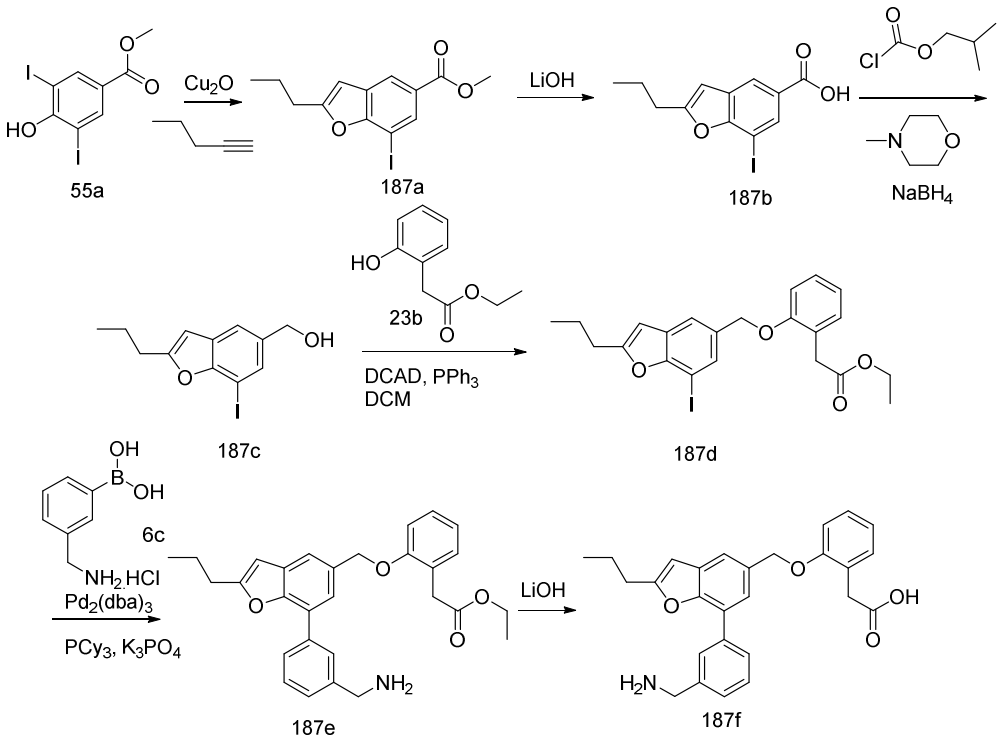
Se preparó el compuesto **186b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (400 mg, 0,92 mmol) en dioxano (10 mL) usando 1-(3-bromofenil)-2-fluoroetanamina (**186a**) (180 mg, 1,26 mmol; CAS# 929972-40-7), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (97 mg, 0,14 mmol) y una solución de K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%] seguida por purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186b**) (246 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite traslúcido); MS (ES+): 448,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**186c**)

Se preparó el compuesto **186c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**186b**) (166 mg, 0,37 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (31 mg, 0,74 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**186c**) (110 mg,

71% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (dt, J = 6,6, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 3H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 4,89 – 4,72 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,55; MS (ES+): 420,2 (M+1); (ES-): 418,3 (M-1).

Esquema-187



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**187f**)

Paso-1: Preparación de 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**187a**)

Se preparó el compuesto **187a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (12,00 g, 29,71 mmol) en piridina (30 mL) usando 1-pentino (2,93 mL, 29,71 mmol) y óxido de cobre(I) (2,13 g, 14,85 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-10%], 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**187a**) (3,36 g, 33% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,84 – 1,57 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxílico (**187b**)

Se preparó el compuesto **187b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**187a**) ((3,30g, 9,59 mmol) en MeOH/THF (20 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (805 mg, 19,18 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxílico (**187b**) (3,08 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,87 – 1,55 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES-): 329,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de (7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metanol (**187c**)

Se preparó el compuesto **187c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-iodo-2-propilbenzofuran-5-carboxílico (**187b**) (2,50 g, 7,57 mmol) usando N-metilmorfolina (1,00 mL, 9,09 mmol) en THF (50 mL), cloroformiato de isobutilo (1,18 mL, 9,09 mmol) y $NaBH_4$ (860 mg, 22,72 mmol) en agua (4,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-20%], (7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metanol (**187c**) (1,65 g, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,26 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,86 – 1,53 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187d**)

Se preparó el compuesto **187d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metanol (**187c**) (1,60 g, 5,06 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (1,86 g, 7,08 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,28 g, 7,08 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 2,60 g, 7,08 mmol) en DCM (40 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-15%], 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187d**) (2,10 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,86 – 1,57 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 501,2 (M+Na).

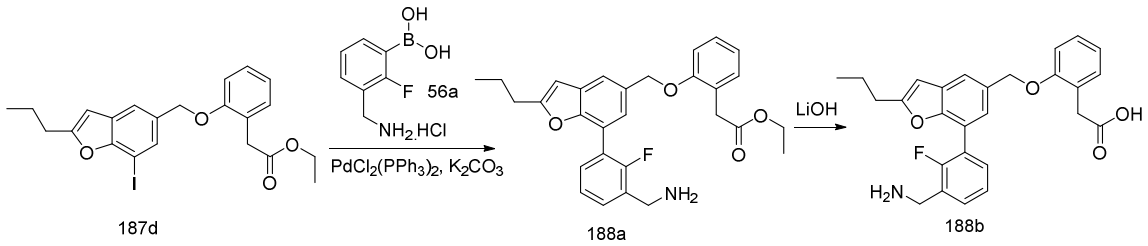
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187e**)

Se preparó el compuesto **187e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187d**) (500 mg, 1,05 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (294 mg, 1,57 mmol), fosfato de tripotasio (378 mg, 1,78 mmol) en agua (0,6 mL), triciclohexilfosfina (92 mg, 0,35 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 0,105 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 10% de metanol en DCM], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187e**) (32 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,84 – 1,64 (m, 2H), 1,02 – 0,93 (m, 6H); MS (ES+): 458,3 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**187f**)

Se preparó el compuesto **187f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187e**) (30 mg, 0,066 mmol) en MeOH/THF (12 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (10 mg, 0,238 mmol) en agua (4mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 10% de MeOH en DCM), ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**187f**) (17 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,83 – 1,62 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1); MS (ES-): 464,3 (M + Cl); pureza HPLC: 98,33%.

Esquema-188



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**188b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188a**)

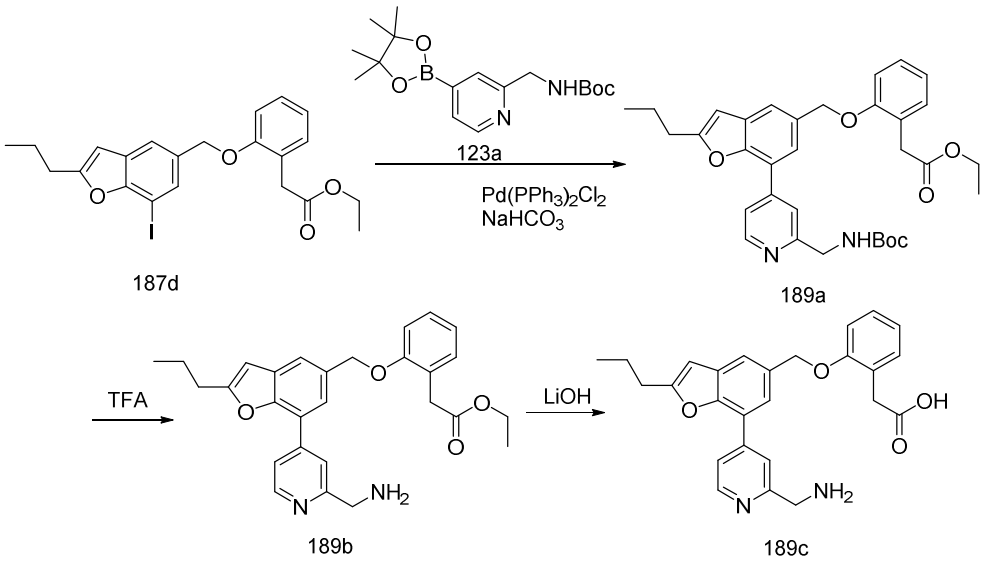
Se preparó el compuesto **188a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187d**) (2,00 g, 4,18 mmol) en dioxano (30 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (1,41 g, 6,88 mmol), una solución de K_2CO_3 (1,90 g, 13,75 mmol) en agua (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (484 mg, 0,69 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM entre 0-10%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188a**) (1,85 g); MS (ES+): 476,4 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**188b**)

Se preparó el compuesto **188b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**188a**) ((880 mg, 2,03 mmol) en MeOH/THF (30 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (341 mg, 8,12 mmol) en agua (7 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**188b**) (220 mg, 25% de rendimiento para dos pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 3H), 7,74 – 7,61 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,69 – 6,67 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,69 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ

-118,66; MS (ES+): 448,4 (M+1); MS (ES-): 446,3 (M-1) & 482,4 (M+Cl); pureza HPLC: 99,20%.

Esquema-189



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**189c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189a**)

Se preparó el compuesto **189a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187d**) (844 mg, 1,76 mmol) en dioxano (30 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (**123a**) (1,18 g, 3,53 mmol), K_2CO_3 (732 mg, 5,30 mmol) en agua (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (186 mg, 0,265 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3,5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 2,5% de metanol en DCM], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189a**) (597 mg, 61% de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 1H), 7,49 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,17 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 – 6,72 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,32 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,04 – 0,90 (m, 6H); MS (ES+): 559,3 (M+1).

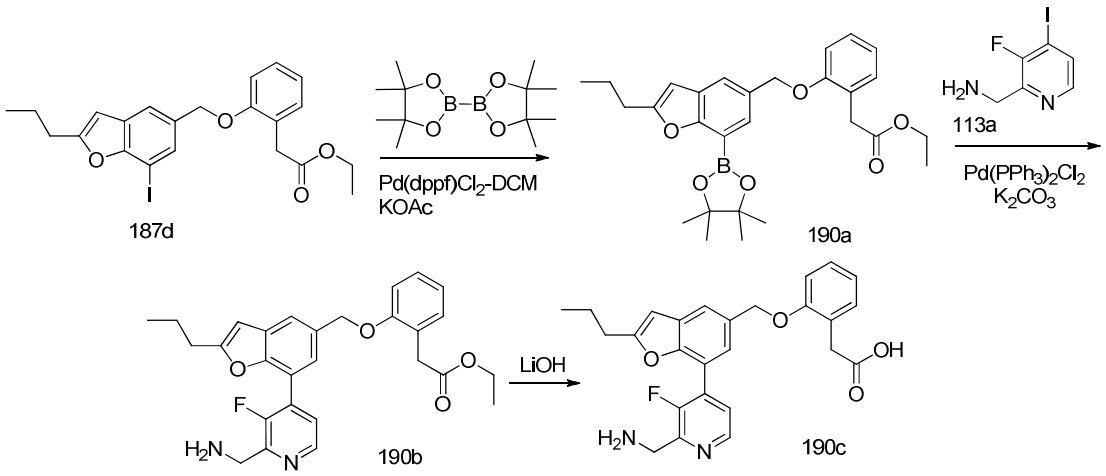
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189b**)

Se preparó el compuesto **189b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189a**) (575 mg, 1,029 mmol) en DCM (30 mL) usando TFA (0,8 mL, 10,29 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de metanol en DCM), 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189b**) (402 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,02 – 8,00 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 13,0, 1,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 1,02 – 0,95 (m, 6H); MS (ES+): 459,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**189c**)

Se preparó el compuesto **189c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**189b**) (385 mg, 0,840 mmol) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (141 mg, 3,36 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**189c**) (123 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,76 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+): 431,2 (M + 1); MS (ES-): 429,3 (M-1); pureza HPLC: 96,66%.

Esquema-190



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**190c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-propil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190a**)

Se preparó el compuesto **190a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**187d**) (5,00 g, 10,45 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (3,98 g, 15,68 mmol), acetato de potasio (3,08 g, 31,36 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (761 mg, 1,04 mmol) en dioxano anhidro (120 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 14 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-10%], 2-(2-((2-propil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190a**) (1,84 g, baja pureza, usado sin modificaciones para el siguiente paso).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190b**)

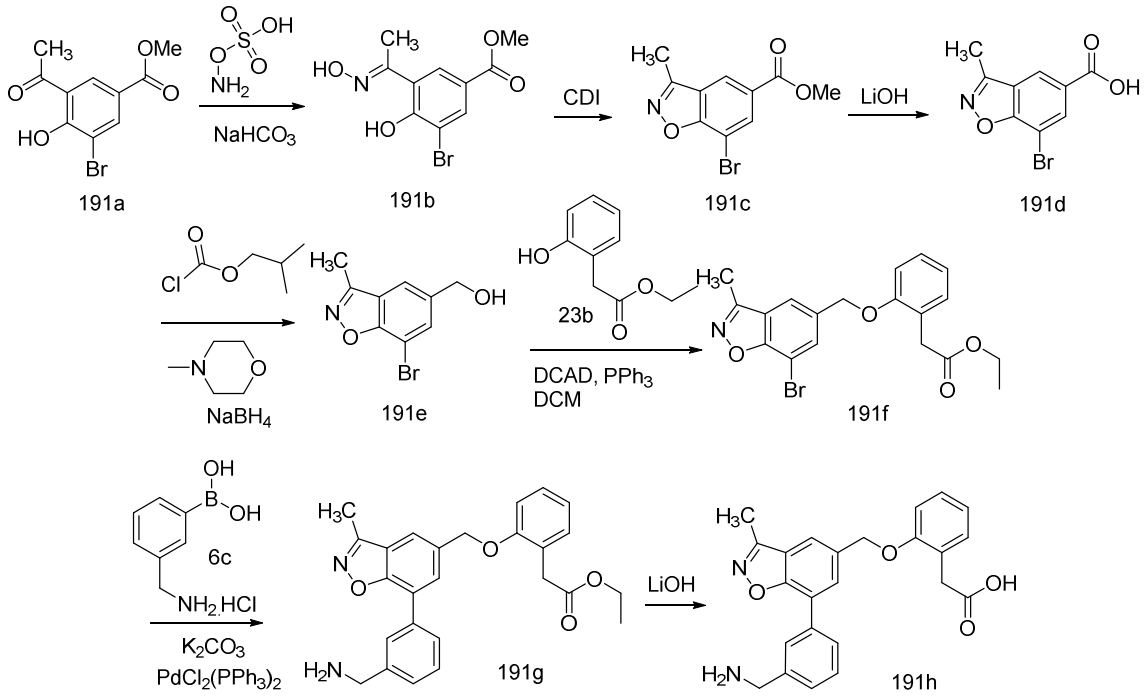
Se preparó el compuesto **190b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-propil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190a**) (1,162 g, 2,428 mmol) en dioxano (30 mL) usando (3-fluoro-4-iodopiridin-2-il)metanamina (**113a**) (0,510 g, 2,024 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (245 mg, 0,304 mmol) y una solución de K_2CO_3 (839 mg, 6,07 mmol) en agua (5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3,5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-20%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato

de etilo (**190b**) (70 mg, 2,7% en dos pasos); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 – 6,71 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,70 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,02 – 0,88 (m, 6H); MS (ES+): 477,25 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**190c**)

Se preparó el compuesto **190c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**190b**) (23 mg, 0,546 mmol) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando hidróxido de litio monohidrato (20 mg, 0,48 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-propilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**190c**) (2 mg, 3,27 %) como un sólido aireado blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,46 – 4,32 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,78 – 2,73 (m, 2H), 1,86 – 1,56 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,55; 449,2 (M+1); pureza HPLC: 91,91%.

Esquema-191



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**191h**)

Paso-1: Preparación de (E/Z)- 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoato de metilo (**191b**)

A una solución de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**191a**) (1 g, 3,66 mmol; CAS# 160753-84-4) en etanol (30 mL) y diclorometano (30 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido aminooxisulfónico (0,621 g, 5,49 mmol) y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se detuvo con una solución de bicarbonato de sodio (1,538 g, 18,31 mmol) en agua (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido separado y el material filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener (E/Z)- 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoato de metilo (**191b**) (700 mg, 66,4 % de rendimiento) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (s, 1H), 12,16 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); MS (ES+): 290,00, 288,00 (M+1), (ES-): 288,10, 286,10 (M-1).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**191c**)

Una solución de (E/Z)- 3-bromo-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoato de metilo (**191b**) (640 mg, 2,221 mmol) y carbonildiimidazol (720 mg, 4,44 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre EtOAc y agua y se acidificó con HCl concentrado. La solución se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo y hexanos] para dar 7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**191c**) (369 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**191d**)

Se preparó el compuesto **191d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**191c**) (340 mg, 1,259 mmol) en MeOH/THF (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (90 mg, 3,78 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**191d**) (313 mg, 97 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 13,48 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Paso-4: Preparación de (7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**191e**)

Se preparó el compuesto **191e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-23 a partir de ácido 7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**191d**) (300 mg, 1,172 mmol) usando N-metilmorfolina (0,155 mL, 1,406 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,185 mL, 1,406 mmol) y $NaBH_4$ (133 mg, 3,51 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (25 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%], (7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**191e**) (190 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (dt, *J* = 5,7, 0,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191f**)

Se preparó el compuesto **191f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metanol (**191e**) (180 mg, 0,744 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (215 mg, 0,818 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (167 mg, 0,929 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 300 mg, 0,818 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191f**) (190 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 406,10, 404,05 (M+1).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191g**)

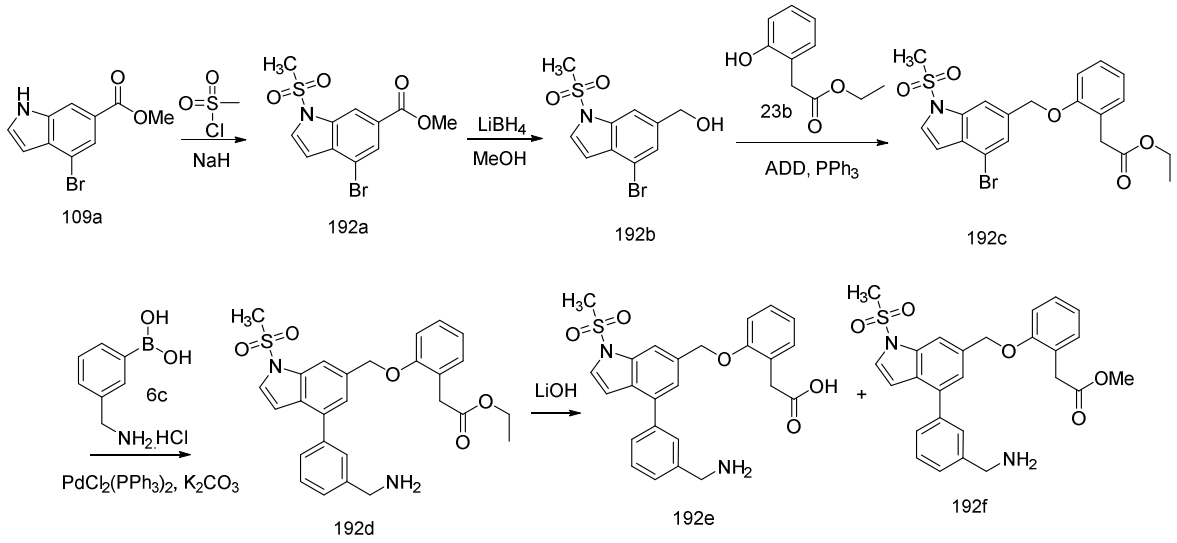
Se preparó el compuesto **191g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191f**) (187 mg, 0,463 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (139 mg, 0,740 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (48,7 mg, 0,069 mmol) y carbonato de potasio (192 mg, 1,388 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 5 h en un

baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (25 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191g**) (30 mg, 15 % de rendimiento); MS (ES+): 431,20 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**191h**)

Se preparó el compuesto **191h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**191g**) (25 mg, 0,058 mmol) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (6 mg, 0,232 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**191h**) (8 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (bs, 3H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); MS (ES+): 403,2 (M+1), (ES-): 401,3 (M-1).

Esquema-192



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**192e**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**192a**)

Se preparó el compuesto **192a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109a**) (2 g, 7,87 mmol)

en DMF (15 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 0,94 g, 23,61 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,83 mL, 23,61 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-50%], 4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**192a**) (1,4 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 3H); MS (ES-): 334,0, 332,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**192b**)

Se preparó el compuesto **192b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**192a**) (0,8 g, 2,41 mmol) en THF (8 mL) usando $LiBH_4$ (2,41 mL, 7,23 mmol) y MeOH (0,29 mL, 7,23 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**192b**) (0,57 g, 78 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**)

Se preparó el compuesto **192c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**192b**) (0,57 g, 1,87 mmol) en tolueno (8 mL) usando trifenilfosfina (0,639 g, 2,436 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,44 g, 2,44 mmol) y (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (0,62 g, 2,44 mmol) en tolueno (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-10% durante 40 min, luego 10%-50%], 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**) (0,68 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES-): 466,1, 464,2 (M-1).

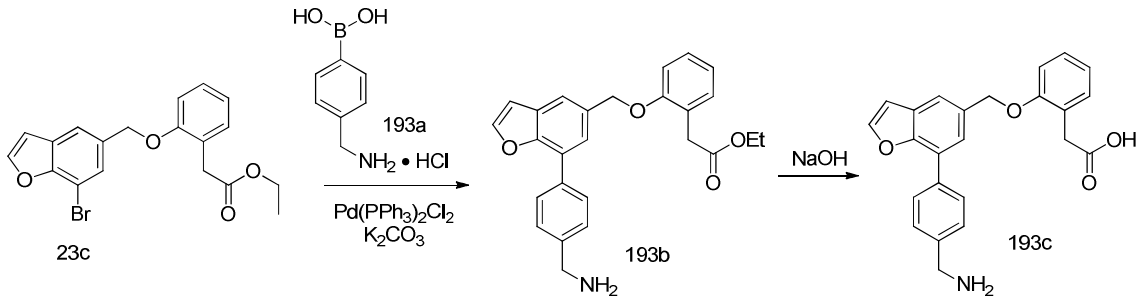
Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192d**)

Se preparó el compuesto **192d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**) (0,23 g, 0,49 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,14 g, 0,74 mmol), K_2CO_3 (0,10 g, 0,74 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (0,05 g, 0,07 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192d**) (0,04 g, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 493,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**192e**)

Se preparó el compuesto **192e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192d**) (0,04 g, 0,08 mmol) en MeOH/THF (3 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (3 mg, 0,08 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (4 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**192e**) (0,02 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,40 (s, 2H); MS (ES+): 465,2 (M+1), MS (ES-): 463,2 (M-1) y 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo **(192f)** (0,02 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 3H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H); MS (ES+) 479,2 (M+1).

Esquema-193



Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**193c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**193b**)

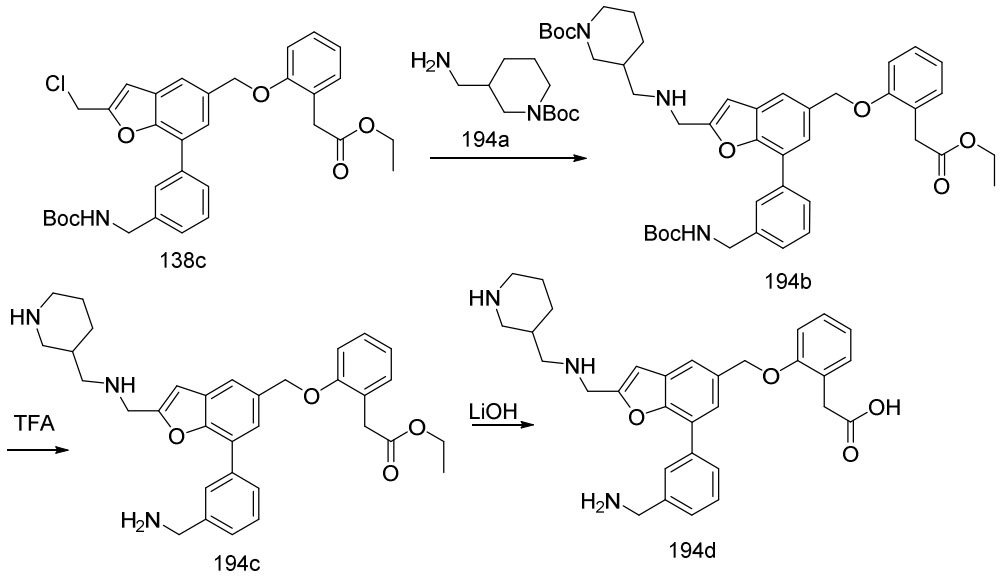
Se preparó el compuesto **193b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (200 mg, 0,514 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (1 mL) usando clorhidrato de ácido (4-(aminometil)fenil)borónico (**193a**) (106 mg, 0,565 mmol; CAS# 75705-21-4), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (36,1 mg, 0,051 mmol) y K_2CO_3 (213 mg, 1,541 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 80 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con 0-15% de MeOH en DCM], 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**193b**) (73 mg, 34 % de rendimiento) como un semisólido color amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 416 (M+1), 438 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**193c**)

Se preparó el compuesto **193c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**193b**) (70 mg, 0,168 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (2 mL) usando NaOH (34 mg, 0,842 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**193c**) (50 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 2H),

7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,59 (s, 2H). MS (ES+): 388 (M+1).

Esquema-194



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**194d**)

Paso-1: Preparación de 3-((((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**194b**)

Se preparó el compuesto **194b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-138 a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (400 mg, 0,71 mmol) y 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**194a**) (608 mg, 2,84 mmol; CAS# 162167-97-7) en ACN (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 3-((((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**194b**) (330 mg, 63 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,96 – 3,83 (m, 5H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 2H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,37 (d, *J*

= 8,7 Hz, 18H), 1,32 – 1,20 (m, 2H), 1,17 – 1,04 (m, 1H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 742,4 (M+1).

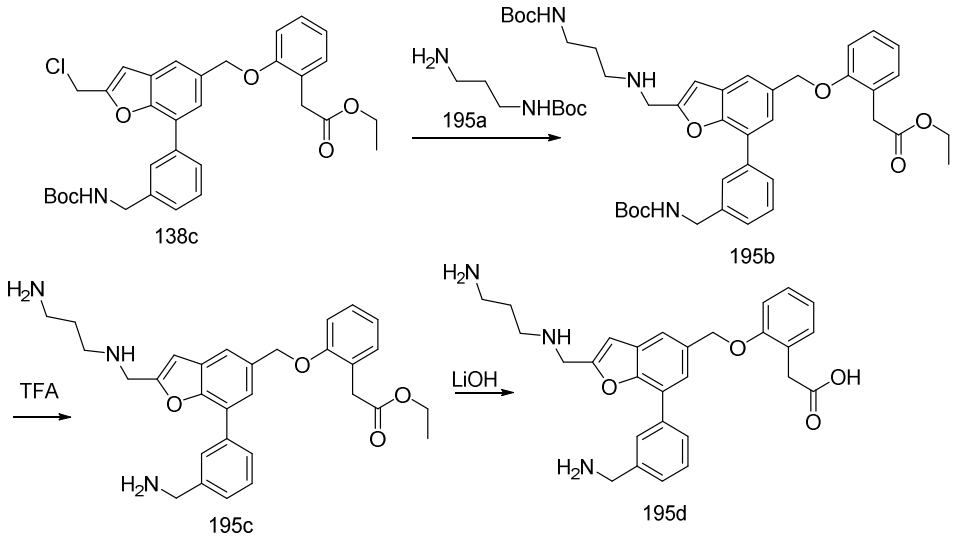
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**194c**)

Se preparó el compuesto **194c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 3-((((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-il)metil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**194b**) (320 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,332 mL, 4,31 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**194c**) (211 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 542,4 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**194d**)

Se preparó el compuesto **194d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**194c**) (169 mg, 0,31 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (17 mg, 0,41 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piperidin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**194d**) (58 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,03 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 9,40 – 9,26 (m, 1H, intercambiable por D_2O), 9,23 – 9,04 (m, 1H, intercambiable por D_2O), 8,66 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,30 – 8,22 (m, 1H), 7,97 (dt, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,15 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,07 – 2,87 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,45 – 2,29 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,60 (m, 2H), 1,36 – 1,17 (m, 1H); MS (ES+): 514,3 (M+1); (ES-): 512,4 (M-1).

Esquema-195



Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético ácido (**195d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**195b**)

Se preparó el compuesto **195b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-138 a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (400 mg, 0,71 mmol) y (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (**195a**) (494 mg, 2,84 mmol; CAS # 75178-96-0) en ACN (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**195b**) (368 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,96 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 1,55 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 702,4 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**195c**)

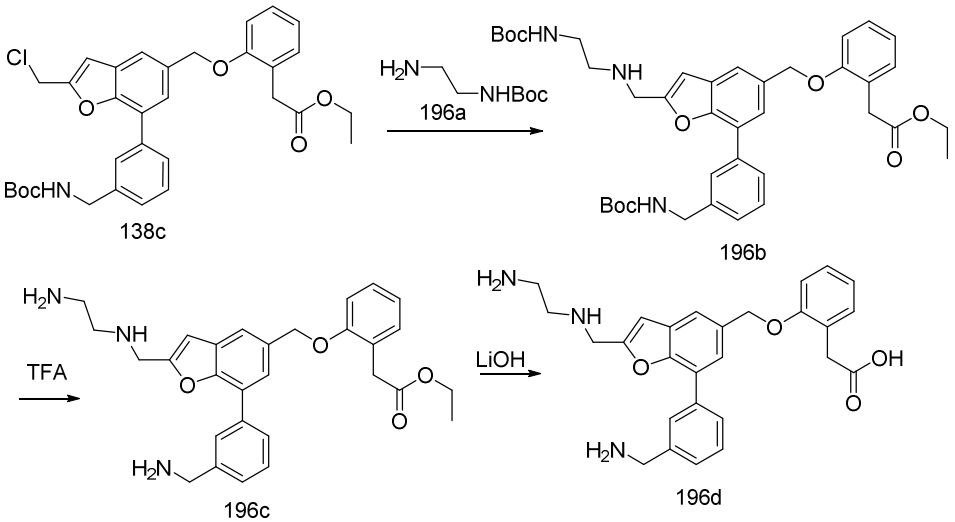
Se preparó el compuesto **195c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((3-((*tert*-

butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**195b**) (365 mg, 0,52 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,40 mL, 5,20 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**195c**) como un aceite traslúcido que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+) 502,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**195d**)

Se preparó el compuesto **195d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**195c**) (266 mg, 0,53 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (28,9 mg, 0,69 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((3-aminopropil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**195d**) (138 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 9,82 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,52 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,16 – 8,13 (m, 1H, intercambiable por D_2O), 8,12 – 7,98 (m, 3H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,47 (m, 2H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,98 – 2,81 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 2H); MS (ES+): 474,3 (M+1); (ES-): 472,4 (M-1).

Esquema-196



Preparación de ácido 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**196d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196b**)

Se preparó el compuesto **196b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-138 a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (400 mg, 0,709 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (**196a**) (454 mg, 2,84 mmol; CAS# 57260-73-8) en ACN (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((2-(((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196b**) (323 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 – 7,70 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,83 – 6,72 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,99 – 3,79 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,04 (q, J = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 688,4 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196c**)

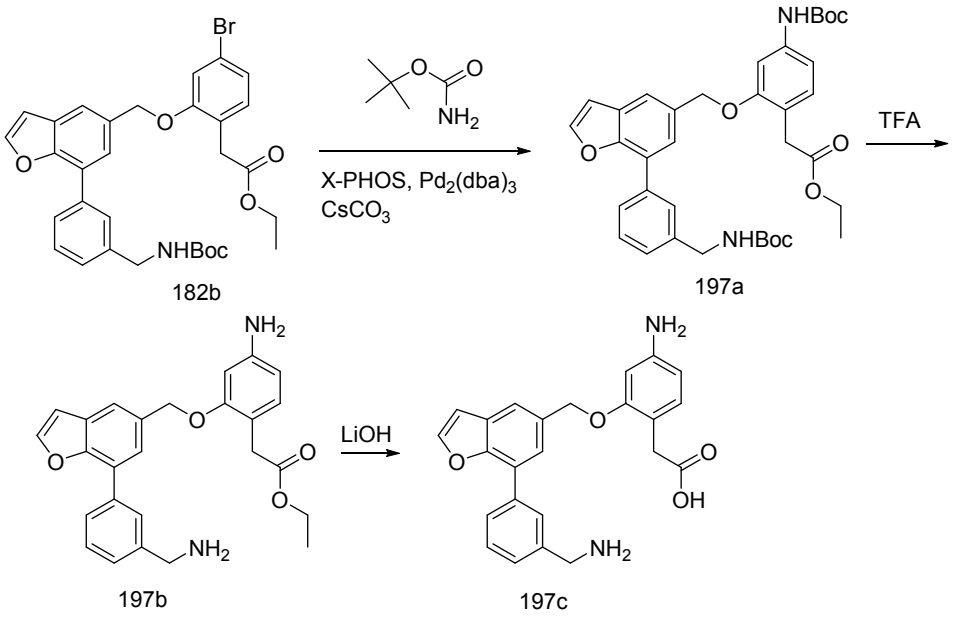
Se preparó el compuesto **196c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196b**) (318 mg, 0,46 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,36 mL, 4,62 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196c**) (224 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 488,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**196d**)

Se preparó el compuesto **196d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**196c**) (185 mg, 0,38 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (20,70 mg, 0,49 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la

purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(((2-aminoetil)amino)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**196d**) (90 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,45 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 8,61 (d, *J* = 30,3 Hz, 6H, intercambiable por D_2O), 8,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,21 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,33 (s, 4H); MS (ES+): 460,2 (M+1); (ES-): 458,4 (M-1).

Esquema-197



Preparación de ácido 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**197c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197a**)

A una solución desgasificada de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,250 g, 0,421 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS, 0,020 g, 0,042 mmol), carbamato de *tert*-butilo (0,074 g, 0,631 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,019 g, 0,021 mmol), carbonato de cesio (0,137 g, 0,421 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se filtró sobre almohadilla de Celite, la almohadilla de Celite se enjuagó con

EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%] para obtener 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197a**) (0,221 g, 83 % de rendimiento) como una cera color marrón pálido; MS (ES+): 531,3 (M+1, -Boc).

Paso-2: Preparación de 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197b**)

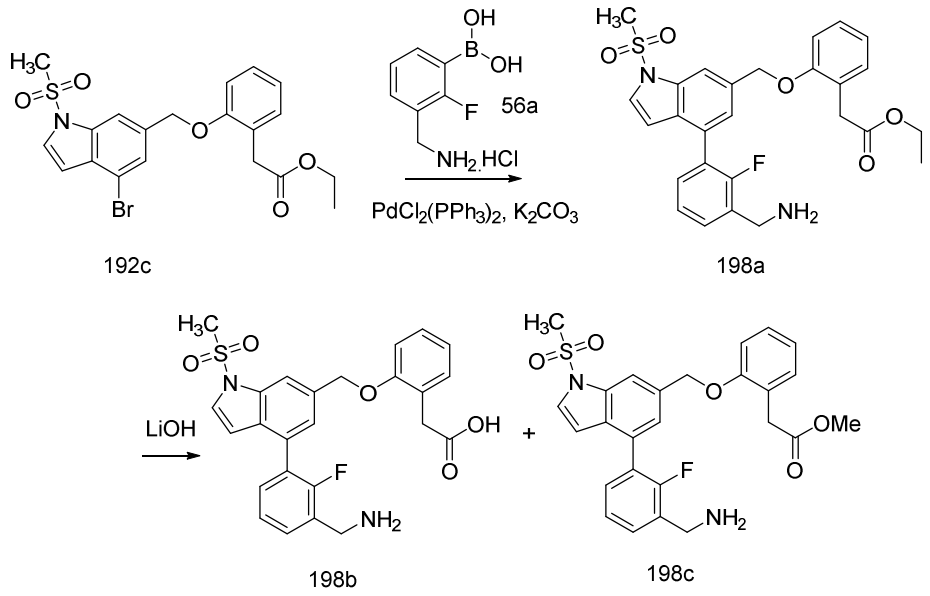
Se preparó el compuesto **197b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197a**) (0,201 g, 0,319 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,491 mL, 6,37 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%], sal de TFA de 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197b**) (0,102 g, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,49 (m, 3H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73,82; MS (ES+): 431,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**197c**)

Se preparó el compuesto **197c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**197b**) (0,090 g, 0,209 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando LiOH 2M (0,523 mL, 1,045 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(4-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**197c**) (0,036 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 10,12 (bs, 2H, intercambiable por D_2O), 8,53 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 1H),

7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 403,2 (M+1); MS (ES-): 401,3 (M-1); pureza HPLC: 99,34%.

Esquema-198



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**198b**)

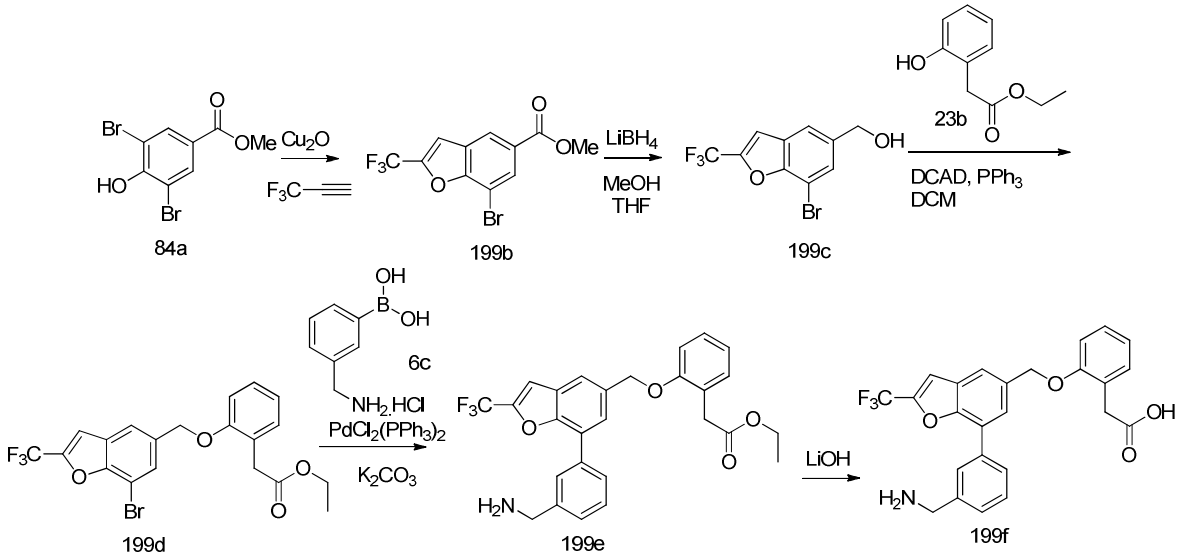
Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**198a**)

Se preparó el compuesto **198a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**) (0,23 g, 0,49 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,15 g, 0,74 mmol), K_2CO_3 (0,10 g, 0,74 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (0,05 g, 0,07 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 85 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**198a**) (0,17 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 – 7,09 (m, 5H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 6,61 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,93 – 3,78 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 511,2 (M+1); MS (ES-): 509,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**198b**)

Se preparó el compuesto **198b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**198a**) (0,13 g, 0,25 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,02 g, 0,50 mmol) en agua (1,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (4 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**198b**) (0,05 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,18; MS (ES^{+}) 483,2 (M+1), MS (ES-) 481,3 (M-1). y 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo **(198c)** (0,03 g, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 6,67 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,44 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,43; MS (ES+): 497,2 (M+1).

Esquema-199



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**199f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**199b**)

Se preparó el compuesto **199b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55 a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**84a**) (25 g, 81 mmol; CAS: 41727-47-3) en piridina (100 mL) usando 3,3,3-trifluoroprop-1-ino (8 g, 85 mmol; CAS# 661-54-1) y óxido de cobre(I) (11,5 g, 80 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (220g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**199b**) (9,4 g, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,74.

Paso-2: Preparación de (7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**199c**)

Se preparó el compuesto **199c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**199b**) (3 g, 9,29 mmol) en THF (36 mL) usando $LiBH_4$ (7 mL, 4 M, 28,0 mmol) y MeOH (1,12 mL, 27,7 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 10-60%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (150g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**199c**) (1,85 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,49.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199d**)

Se preparó el compuesto **199d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**199c**) (1,80 g, 6,10 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina ((1,67 g, 6,37 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,40 g, 7,77 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 2,53 g, 6,89 mmol) en DCM (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199d**) (2,28 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,85 (d,

J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,53.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199e**)

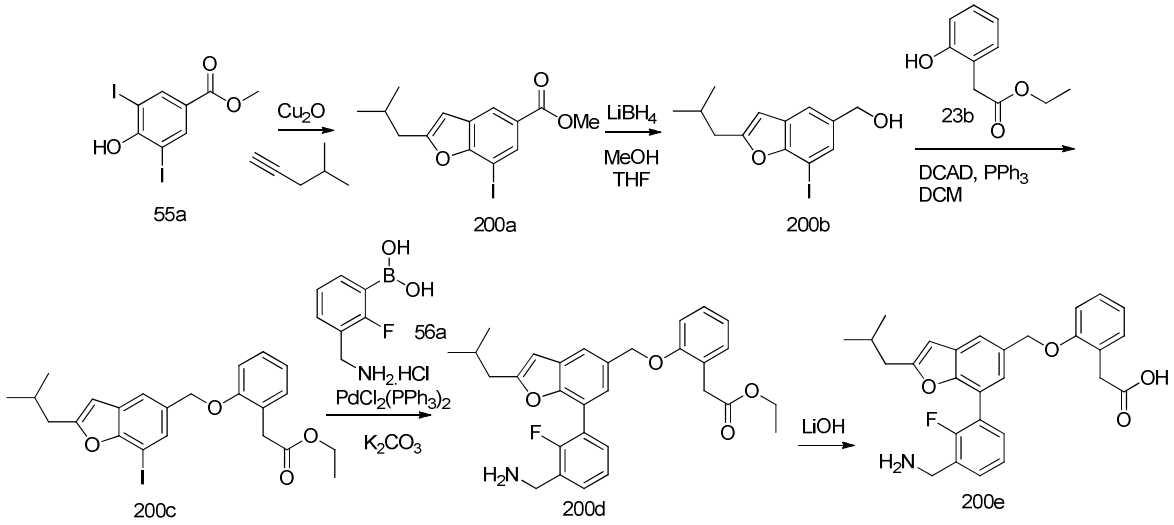
Se preparó el compuesto **199e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199d**) (360 mg, 0,787 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (159 mg, 1,053 mmol), una solución de K_2CO_3 (345 mg, 2,496 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (84 mg, 0,120 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199e**) (297 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Se obtuvo una muestra analítica por purificación adicional por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar la sal de HCl del compuesto **199e** como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 7,90 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 3H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,86 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,34. MS (ES+): 484,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**199f**)

Se preparó el compuesto **199f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199e**) (200 mg, 0,414 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (84 mg, 2,0 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**199f**) (43 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,66 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 4H), 7,71 – 7,56 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s,

2H), 4,13 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,37. MS (ES+): 456,2 (M+1); MS (ES-): 454,3 (M-1).

Esquema-200



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**200e**)

Paso-1: Preparación de 7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**200a**)

Se preparó el compuesto **200a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-55 a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (16,80 g, 41,6 mmol) en piridina (50 mL) usando 4-metilpent-1-ino (4,90 mL, 41,6 mmol) y óxido de cobre(I) (2,98 g, 20,8 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-10%], 7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**200a**) (6,57 g, 44% de rendimiento); ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,88 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,73 – 2,70 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Paso-2: Preparación de (7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metanol (**200b**)

Se preparó el compuesto **200b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**200a**) (6,28 g, 17,53 mmol) en THF (60 mL) usando $LiBH_4$ (17,53 mL, 35,1 mmol) y MeOH (1,419 mL, 35,1 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano desde 0 hasta 25%], (7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metanol (**200b**) (5,73 g, 99% de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,44 (m,

1H), 6,73 – 6,72 (m, 1H), 5,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,66 (dd, *J* = 7,0, 0,8 Hz, 2H), 2,12 – 1,94 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200c**)

Se preparó el compuesto **200c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metanol (**200b**) (5,60 g, 16,96 mmol) en DCM (100 mL) usando trifenilfosfina (6,23 g, 23,75 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (4,28 g, 23,75 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 8,72 g, 23,75 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-20%], 2-(2-((7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200c**) (6,17 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 515,1 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200d**)

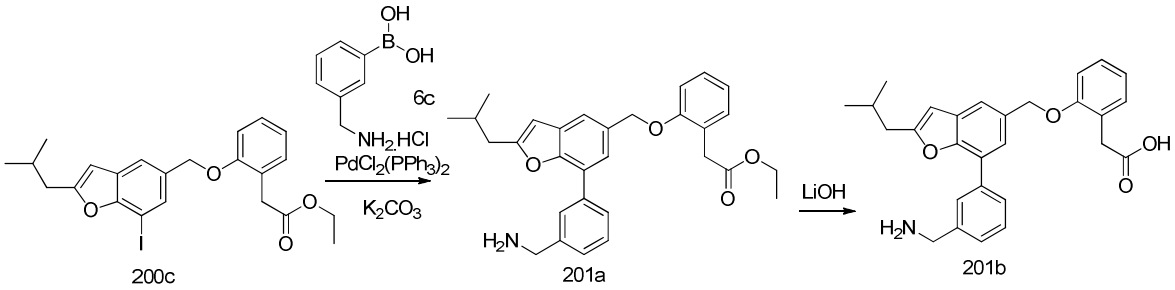
Se preparó el compuesto **200d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200c**) (750 mg, 1,523 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (469 mg, 2,285 mmol), una solución de K_2CO_3 (632 mg, 4,57 mmol) en agua (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1,231 g, 1,523 mmol) y calentando a 100 °C durante 3,5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-20%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200d**) (79 mg). MS (ES+): 490,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**200e**)

Se preparó el compuesto **200e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-isobutilbenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200d**) (70 mg, 0,143 mmol) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (24 mg, 0,572 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**200e**) (16 mg, 2,5% en dos pasos) como un sólido aireado blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 3H), 7,72 – 7,60 (m, 3H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 – 1,87 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,68; MS (ES+): 462,2 (M + 1); pureza HPLC: 99,57%.

Esquema-201



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**201b**)

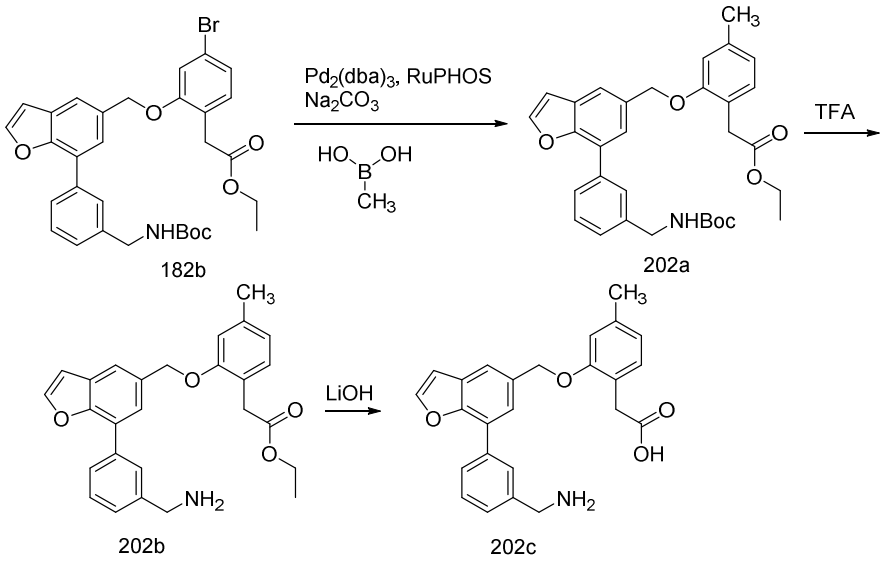
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**)

Se preparó el compuesto **201a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200c**) (1,0 g, 2,031 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (0,571 g, 3,05 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,842 g, 6,09 mmol) en agua (5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,214 g, 0,305 mmol) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con 10% de MeOH en DCM], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**) (610 mg) como un aceite marrón; MS (ES+): 472,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**201b**)

Se preparó el compuesto **201b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**201a**) (560 mg, 1,187 mmol) en MeOH/THF (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (199 mg, 4,75 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**201b**) (93 mg, 11% en dos pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,55 (s, 3H), 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20 – 1,89 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 444,3 (M + 1), MS (ES-): 442,3 (M - 1); pureza HPLC: 99,80%.

Esquema-202



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**202c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**202a**)

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,306 g, 0,515 mmol), ácido metilborónico (0,046 g, 0,772 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (RuPHOS) (0,024 g, 0,051 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,024 g, 0,026 mmol) en tolueno (20 mL,) y una solución de Na_2CO_3

(0,214 g, 2,02 mmol) en agua (2 mL) se desgasificó y se llenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL) y salmuera (50 mL). La fase acuosa se separó, se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-100%] para dar 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**202a**) (0,183 g, 67% de rendimiento) como una cera color amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 3H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,2 (M+1, -Boc).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**202b**)

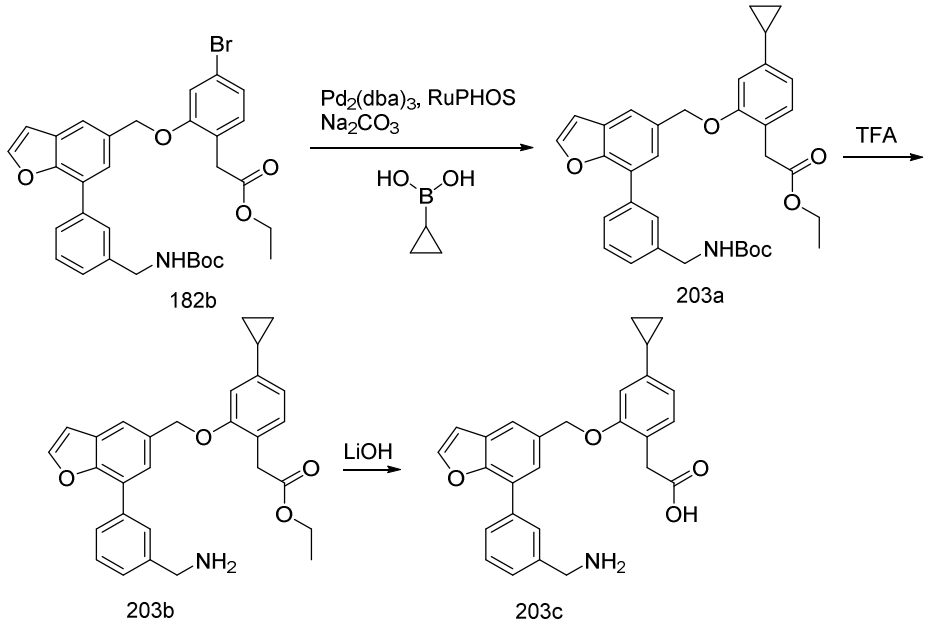
Se preparó el compuesto **202b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**202a**) (0,172 g, 0,325 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,5 mL, 6,5 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**202b**) (0,053 g, 0,123 mmol, 38,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,25 (M+1); MS (ES-): 428,30 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**202c**)

Se preparó el compuesto **202c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**202b**) (0,05 g, 0,116 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando LiOH (2M, 0,582 mL, 1,164 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-

((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**202c**) (0,022 g, 47% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 402,20 (M+1); MS (ES-): 400,30 (M-1).

Esquema-203



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acético (**203c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**203a**)

Se preparó el compuesto **203a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,250 g, 0,421 mmol) en tolueno (20 mL) y una solución de Na_2CO_3 (0,178 g, 1,682 mmol) en agua (2 mL) usando ácido ciclopropilborónico (0,054 g, 0,631 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (RuPHOS) (0,020 g, 0,042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,019 g, 0,021 mmol) y calentando a 100 °C durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetato de etilo

(**203a**) (0,208 g, 89 % de rendimiento) como un sólido ceroso blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,22 - 1,13 (m, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 2H), 0,73 - 0,64 (m, 2H); MS (ES+): 456,30 (M+1, pérdida de Boc).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**203b**)

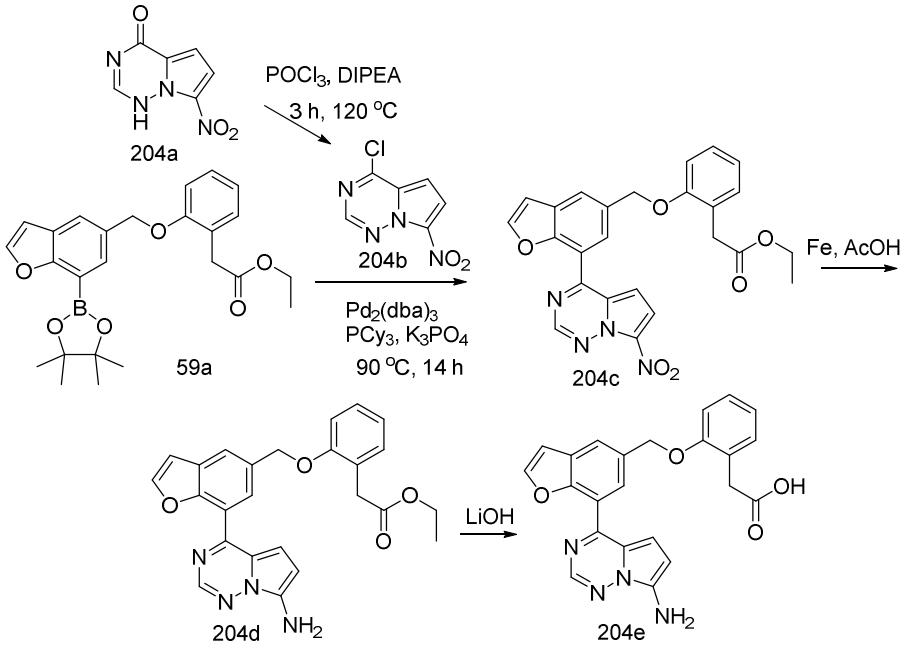
Se preparó el compuesto **203b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**203a**) (0,200 g, 0,360 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,555 mL, 7,20 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 30 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**203b**) (0,102 g, 62% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 3H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,02 – 0,87 (m, 5H), 0,73 – 0,62 (m, 2H); MS (ES+): 456,27 (M+1), MS (ES-): 454,20 (M-1); pureza HPLC: 93,97%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acético (**203c**)

Se preparó el compuesto **203c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acetato de etilo (**203b**) (0,083 g, 0,182 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando LiOH 2M (0,455 mL, 0,911 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopropilfenil)acético (**203c**) (0,003 g, 3,85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 1H), 6,52

(d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 1H), 0,94 – 0,80 (m, 2H), 0,67 – 0,57 (m, 2H); MS (ES+): 428,2 (M+1); MS (ES-): 426,30 (M-1).

Esquema-204



Preparación de ácido 2-(2-((7-(7-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**204e**)

Paso-1: Preparación de 4-cloro-7-nitropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**204b**)

A una solución agitada de 7-nitropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4(1*H*)-ona (**204a**) (1,0 g, 5,55 mmol, CAS# 1620778-25-7; preparada de acuerdo con el procedimiento informado por Kumar, Pradeep et al; en la Solicitud PCT Internacional 2014115171) en tolueno (20,0 mL) se agregó $POCl_3$ (3,0 mL), DIPEA (6,0 mL) y se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$ (50,0 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con (0-20 %) EtOAc en *n*-hexano] para dar 4-cloro-7-nitropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina (**204b**) (0,63 g, 57 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(7-nitropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**204c**)

Se preparó el compuesto **204c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (1,0 g, 2,29 mmol) en dioxano (20 mL) usando 4-cloro-7-nitropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (**204b**) (0,54 g, 2,75 mmol; CAS# 58971-11-2), una solución de fosfato de tripotasio (0,9 g, 4,58 mmol) en DMW (2,0 mL), triciclohexilfosfina (0,12 g, 0,45 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,31 g, 0,34 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 14 h en un tubo sellado. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en *n*-hexano (0-20%)], 2-(2-((7-(7-nitropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**204c**) (0,135 g, 13 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(7-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**204d**)

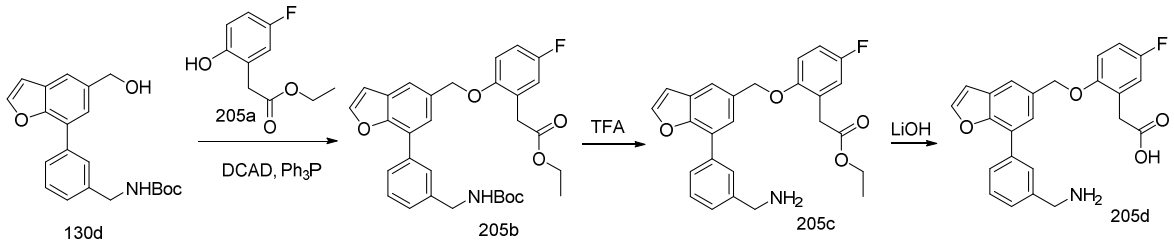
A una solución de 2-(2-((7-(7-nitropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**204c**) (19 mg, 0,04 mmol) en AcOH (1 mL) a 0°C se agregó polvo de hierro (19 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla se volcó sobre solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía [sílice (12 g), eluyendo con DMA/DCM, 0-30%] para dar 2-(2-((7-(7-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**204d**) (8 mg, 45%) como una espuma amarilla. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 3H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(7-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**204e**)

Se preparó el compuesto **204e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(7-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**204d**) (94 mg, 0,212 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (51 mg, 2,13 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de

HCl de ácido 2-(2-((7-(7-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**204e**) (17 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 8,72 (s, 1H), 8,15 (d, J = 22,3 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 42,4 Hz, 2H), 7,36 – 6,99 (m, 4H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 3H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 415,1 (M+1); MS(ES-): 413,2 (M-1). pureza HPLC: 97,4%.

Esquema-205



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**205d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**205b**)

Se preparó el compuesto **205b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (250 mg, 0,707 mmol) en DCM (8 mL) usando trifenilfosfina (195 mg, 0,743 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**205a**) (147 mg, 0,743 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 273 mg, 0,743 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-40%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**205b**) (220 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido parduzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

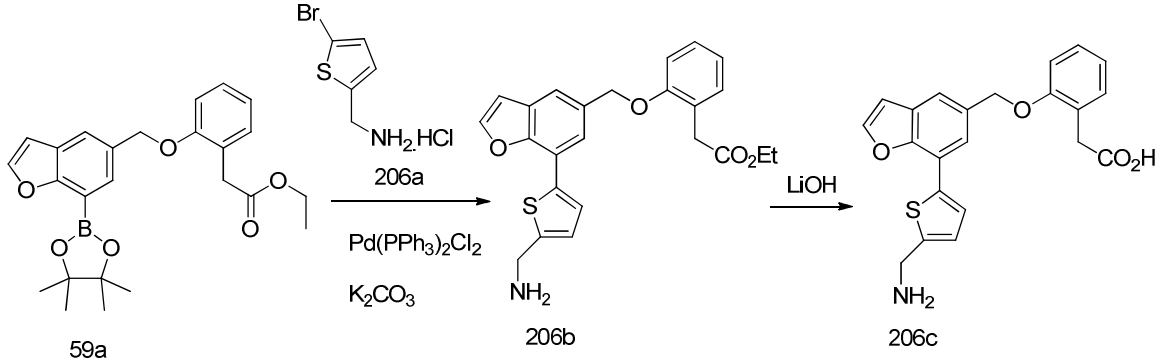
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**205c**)

Se preparó el compuesto **205c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**205b**) (140 mg, 0,262 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (121 µl, 1,574 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-40%], sal de TFA de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**205c**) (0,14 g, 98% % de rendimiento) como un sólido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 – 7,94 (m, 1H), 7,91 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,47 (m, 3H), 7,20 – 7,03 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**205d**)

Se preparó el compuesto **205d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**205c**) (0,14 g, 0,256 mmol) en THF (3 mL) y metanol (2,25 mL) usando hidróxido de litio hidratado (107 mg, 2,56 mmol) en agua (3,00 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**205d**) (60 mg, 0,136 mmol, 53,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 3H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 406,2 (M+1); (ES-): 404,3 (M-1).

Esquema-206



Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**206c**)

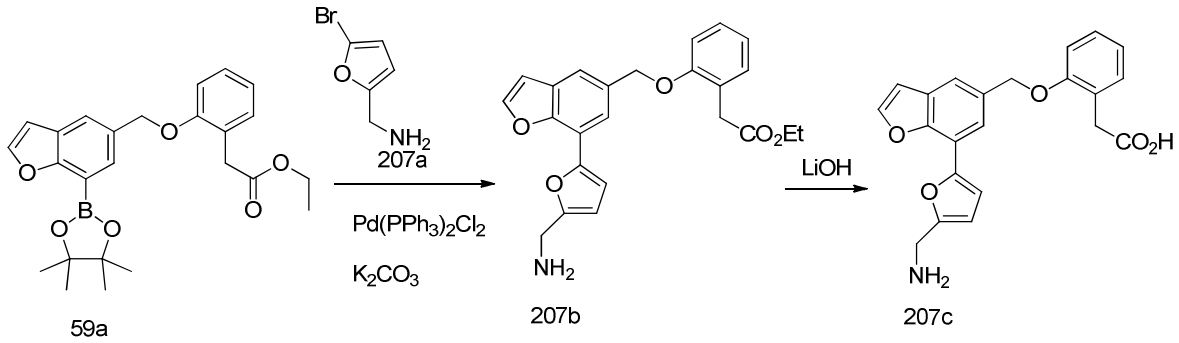
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**206b**)

Se preparó el compuesto **206b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (520 mg, 1,192 mmol) en dioxano (9 mL) usando clorhidrato de (5-bromotiofen-2-il)metanamina (**206a**) (300 mg, 1,311 mmol; CAS# 1001414-56-7), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (125 mg, 0,179 mmol), una solución de K_2CO_3 (659 mg, 4,77 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 14 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**206b**) (250 mg, 50 % de rendimiento) como un residuo aceitoso parduzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 3H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**206c**)

Se preparó el compuesto **206c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**206b**) (150 mg, 0,356 mmol) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (149 mg, 3,56 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**206c**) (118 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES-): 392,2 (M-1).

Esquema-207



Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**207c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**207b**)

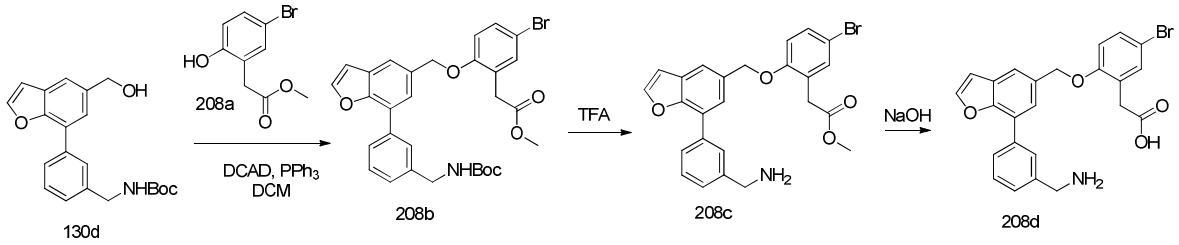
Se preparó el compuesto **207b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (458 mg, 1,050 mmol) en dioxano (9 mL) usando (5-bromofuran-2-il)metanamina (**207a**) (194 mg, 1,102 mmol; CAS# 263169-37-5), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (111 mg, 0,157 mmol), una solución de K_2CO_3 (450 mg, 3,25 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 14 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**207b**) (200 mg, 47,0 % de rendimiento) como una espuma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 – 6,42 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**207c**)

Se preparó el compuesto **207c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**207b**) (200 mg, 0,493 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (207 mg, 4,93 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**207c**)

(6 mg, 3% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,17 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,60 (s, 2H).

Esquema-208



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acético (**208d**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**)

Se preparó el compuesto **208b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (1167 mg, 3,30 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (953 mg, 3,63 mmol), 2-(5-ciclopropil-2-hidroxifenil)acetato de metilo (**208a**) (850 mg, 3,47 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (1334 mg, 3,63 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-40%], 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**) (950 mg, 1,637 mmol, 49,5 % de rendimiento) como un sólido amorfo parduzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 13,0, 2,1 Hz, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetato de metilo (**208c**)

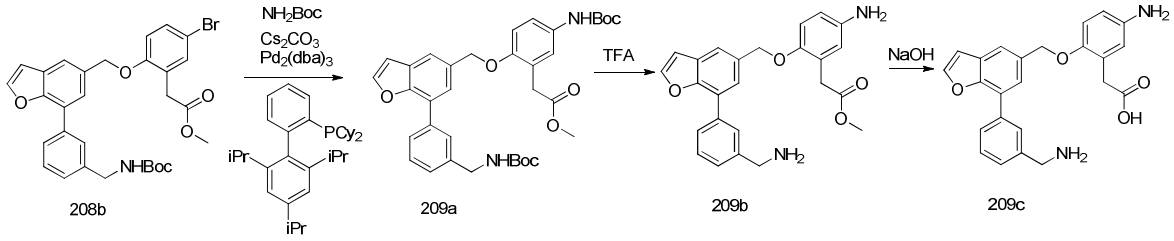
Se preparó el compuesto **208c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**) (400 mg, 0,689 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (531 µl, 6,89 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice

24 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-20%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetato de metilo (**208c**) (0,32 g, 78 % de rendimiento) como un sólido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acético (**208d**)

Se preparó el compuesto **208d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acetato de metilo (**208c**) (350 mg, 0,589 mmol) en THF (4 mL) y metanol (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (173 mg, 4,12 mmol) en agua (4,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-bromofenil)acético (**208d**) (200 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H).

Esquema-209



Preparación de ácido 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**209c**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**209a**)

A una mezcla de 2-(5-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**) (400 mg, 0,689 mmol) en Tolueno (6 mL) se agregó diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS, 0,032 g, 0,067 mmol), carbamato de tert-butilo (121 mg, 1,034 mmol) y carbonato de cesio (225 mg, 0,689 mmol) y se desgasificó con purga de nitrógeno durante 15 minutos. Se agregó $Pd_2(dba)_3$ (31,6 mg,

0,034 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 10 minutos. La mezcla se calentó con agitación a 95 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró sobre una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se enjuagó con EtOAc (2 x 50 mL) y el material filtrado se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%] para obtener 2-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**209a**) (0,300 g, 71 % de rendimiento) como una espuma color marrón pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 3H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**209b**)

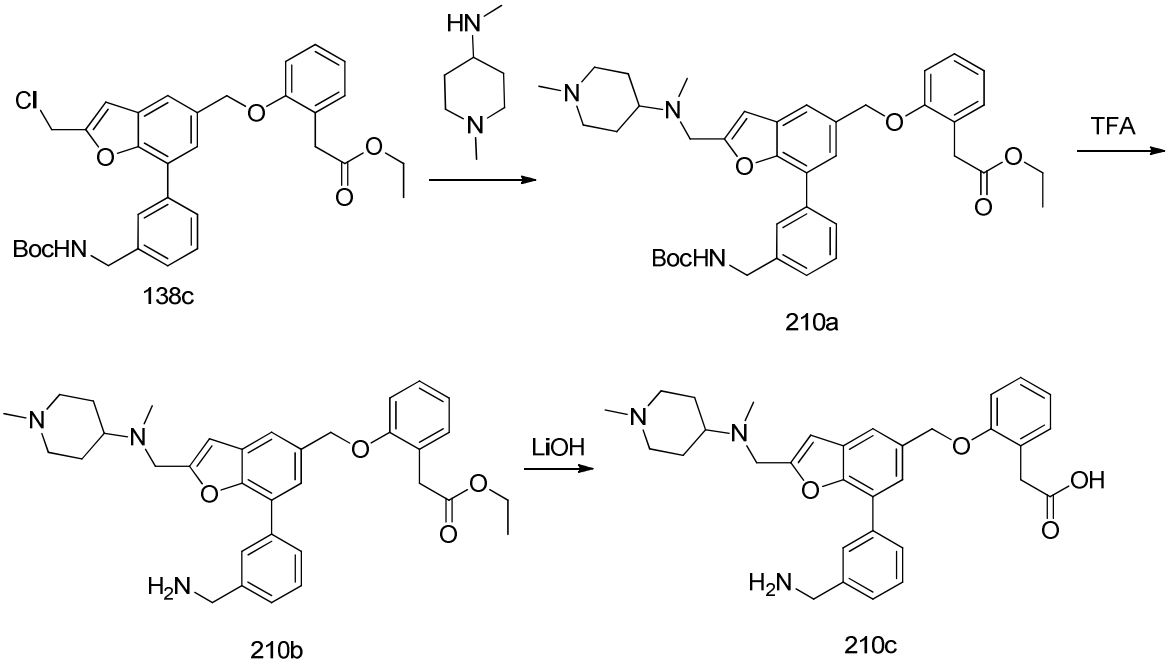
Se preparó el compuesto **209b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**209a**) (300 mg, 0,486 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,375 mL, 4,86 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-20%], 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**209b**) (0,23 g, 73 % de rendimiento) como un sólido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 3H), 8,28 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 3H), 7,16 – 6,99 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**209c**)

Se preparó el compuesto **209c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**209b**) (220 mg, 0,341 mmol) en THF (3 mL) y metanol (2 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (143 mg, 3,41 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(5-amino-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético

(**209c**) (130 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (s, 1H), 9,85 (s, 3H), 8,39 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 3H), 7,19 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H).

Esquema-210



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**210c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**210a**)

Se preparó el compuesto **210a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-138 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(clorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138c**) (450 mg, 0,80 mmol) y N,1-dimetilpiperidin-4-amina (113 mg, 0,88 mmol) en ACN (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**210a**) (230 mg, 44% de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 656,4 (M+1).

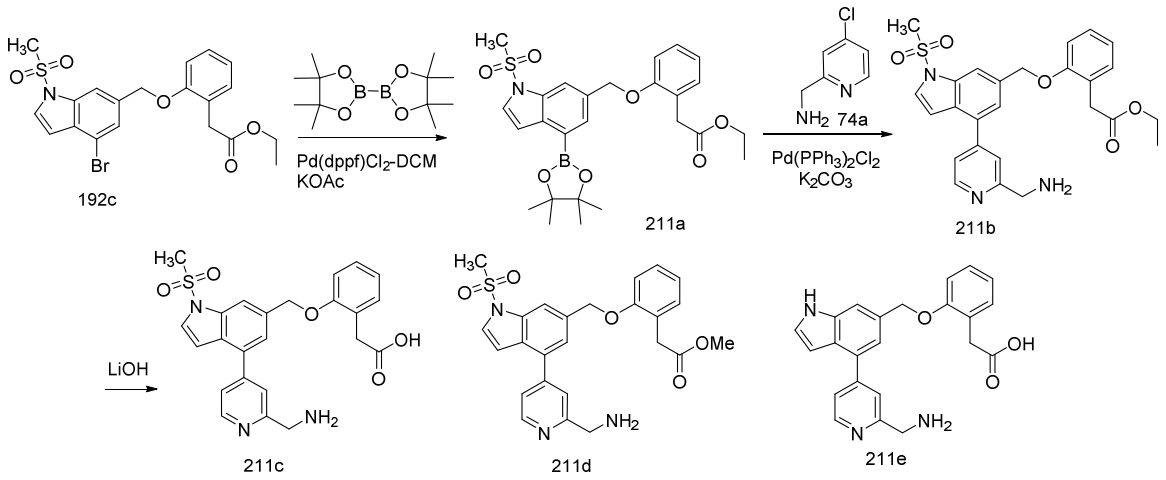
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**210b**)

Se preparó el compuesto **210b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**210a**) (223 mg, 0,34 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,26 mL, 3,40 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**210b**) (122 mg, 65 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 556,4 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**210c**)

Se preparó el compuesto **210c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**210b**) (120 mg, 0,22 mmol) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (21 mg, 0,86 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**210c**) (30 mg, 26% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 11,90 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 10,92 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,65 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,23 (s, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,24 – 4,09 (m, 2H), 3,62 – 3,48 (m, 6H), 3,08 – 2,90 (m, 2H), 2,87 – 2,77 (m, 3H), 2,71 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 2,30 – 2,13 (m, 2H); MS (ES+): 528,3 (M+1); (ES-): 526,3(M-1).

Esquema-211



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**211c**) y ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**211e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211a**)

Se preparó el compuesto **211a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**192c**) (0,23 g, 0,49 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,19 g, 0,74 mmol), acetato de potasio (0,01 g, 0,99 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,06 g, 0,07 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211a**) (0,23 g, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,11 – 0,98 (m, 15H); MS (ES-): 512,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211b**)

Se preparó el compuesto **211b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211a**) (0,22 g, 0,43 mmol) en dioxano (5 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,07 mL, 0,64 mmol), cloruro de

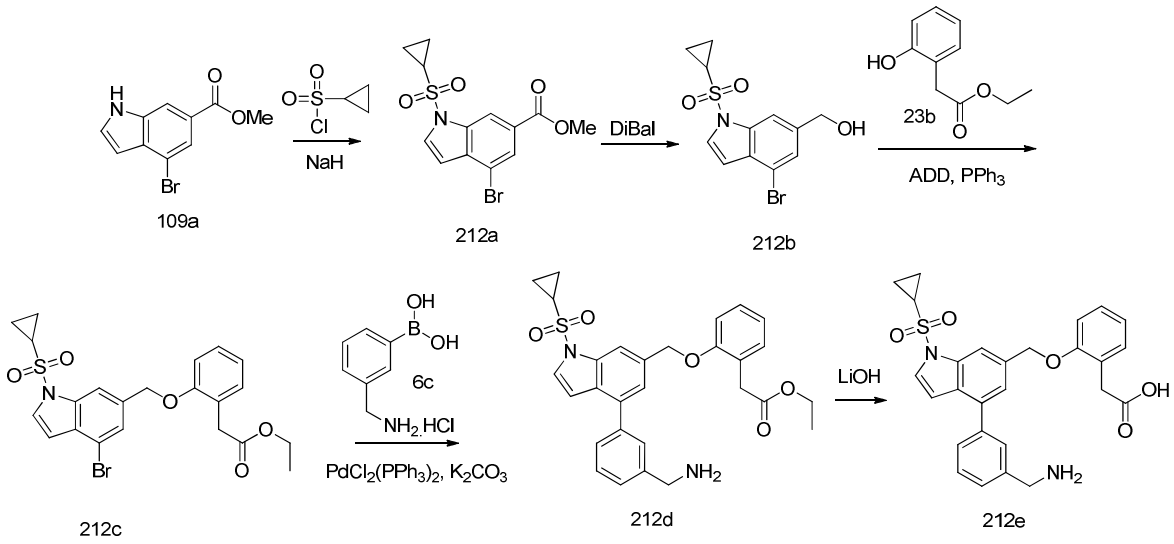
bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,05 g, 0,06 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,09 g, 0,64 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 85 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211b**) (0,07 g, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 5,4, 2,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 3,8, 0,9 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 494,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**211c**) y ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**211e**)

Los compuestos **211c** y **211e** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**211b**) (0,07 g, 0,14 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,01 g, 0,28 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**211c**) (0,02 g, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).; MS (ES+): 466,2 (M+1), MS (ES-): 464,3 (M-1). pureza HPLC: 99,48 %; sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo **(211d)** (0,01 g, 9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); MS (ES+): 480,2 (M+1), seguidos por sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**211e**) (0,004 g, 7 % de

rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 388,2 (M+1).

Esquema-212



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**212e**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**212a**)

Se preparó el compuesto **212a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109a**) (2 g, 7,87 mmol) en DMF (15 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 0,94 g, 23,61 mmol) y cloruro de ciclopropansulfonilo (2,41 mL, 23,61 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-50%], 4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**212a**) (2,52 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,32 – 3,19 (m, 1H), 1,38 – 1,04 (m, 4H); MS (ES^+) 358,0, 360,0 (M+1); MS (ES-) 358,1, 356,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**212b**)

A una solución de 4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**212a**) (0,5 g, 1,40 mmol) en diclorometano (10 mL) enfriada a -78°C se agregó lentamente hidruro

de diisobutilaluminio (solución 1M en diclorometano) (3,49 mL, 3,49 mmol) y se dejó calentar gradualmente hasta entre 0 y 5 °C. Luego de 10 minutos la reacción se detuvo mediante la adición de metanol (75 mL). La mezcla se diluyó con más diclorometano (100 mL) y se agitó enérgicamente durante aproximadamente 1 hora. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó y se concentró bajo presión reducida para dar (4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**212b**) (0,37 g, 80 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,2, 0,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,63 (dt, J = 5,9, 0,8 Hz, 2H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 1,33 – 1,04 (m, 4H); MS (ES-): 364,1, 366,1 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212c**)

Se preparó el compuesto **212c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**212b**) (1,2 g, 3,63 mmol) en tolueno (15 mL) usando trifenilfosfina (1,24 g, 4,72 mmol) 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,85 g, 4,72 mmol) y (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (1,19 g, 4,72 mmol) en tolueno (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-10% durante 40 min, luego 10%-50%], 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212c**) (1,2 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 M Hz, DMSO-d_6): δ 7,99 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 2H), 1,13 – 1,06 (m, 5H); MS (ES-): 491,1, 493,2 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212d**)

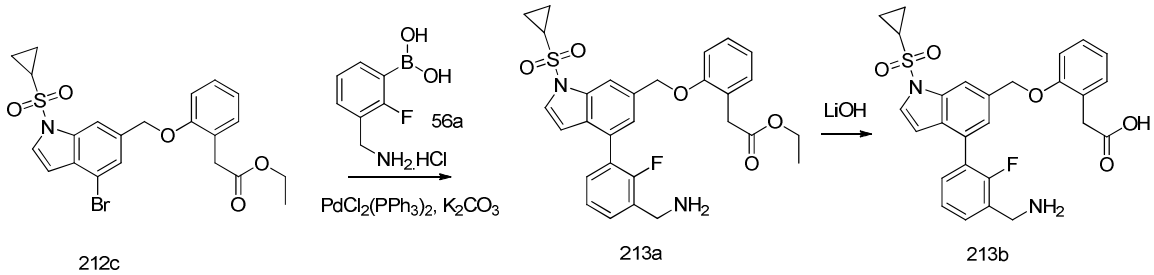
Se preparó el compuesto **212d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212c**) (0,6 g, 1,22 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,34 g, 1,83 mmol), K_2CO_3 (0,34 g, 2,44 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (0,13 g, 0,18 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase

reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212d**) (0,28 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco.; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,20 – 3,03 (m, 1H), 1,34 – 1,03 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 519,2 (M+1), MS (ES-): 517,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**212e**)

Se preparó el compuesto **212e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212d**) (0,21 g, 0,41 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,14 g, 3,24 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**212e**) (0,09 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 3,8, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,20 – 3,05 (m, 1H), 1,35 – 1,00 (m, 4H); MS (ES+): 491,2 (M+1), MS (ES-): 489,3 (M-1).

Esquema-213



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**213b**)

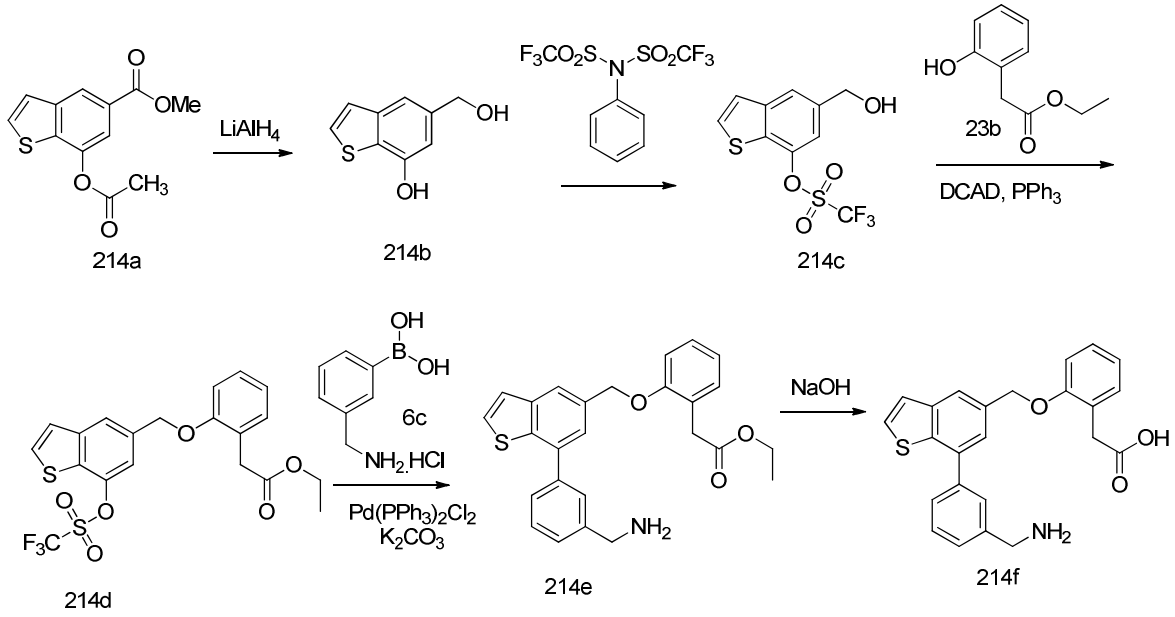
Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**213a**)

Se preparó el compuesto **213a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212c**) (0,6 g, 1,22 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (0,38 g, 1,83 mmol), K_2CO_3 (0,34 g, 2,44 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (0,13 g, 0,18 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 85 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**213a**) (0,35 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 8,06 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,22 – 3,06 (m, 1H), 1,34 – 1,03 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,66; MS (ES+): 537,2 (M+1), MS (ES-): 535,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**213b**)

Se preparó el compuesto **213b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**213a**) (0,24 g, 0,45 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,15 g, 3,58 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**213b**) (0,11 g, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 3H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 1,36 – 1,01 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,54; MS (ES+): 509,2 (M+1), MS (ES-): 507,3 (M-1).

Esquema-214



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**214f**)

Paso-1: Preparación de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ol (**214b**)

Se preparó el compuesto **214b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-115 a partir de 7-acetoxibenzo[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (**214a**) (0,66 g, 2,64 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Shimizu, Kazuo et al; en la Solicitud Internacional PCT 2010044404, 22 de abril de 2010) en THF (10 mL) usando hidruro de litio y aluminio (0,300 g, 7,91 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM] 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ol (**214b**) (350 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,9 Hz, 2H); MS (ES-): 179 (M-1).

Paso-2: Preparación de trifluorometansulfonato de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ilo (**214c**)

Se preparó el compuesto **214c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-115 a partir de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ol (**214b**) (340 mg, 1,887 mmol) en THF (3 mL), DMF (5 mL) usando 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (674 mg, 1,887 mmol) y trietilamina (0,526 mL, 3,77 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano] trifluorometansulfonato de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ilo (**214c**) (430 mg, 1,377 mmol, 73,0 % de rendimiento) como un aceite espeso color amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,68 (s, 2H); MS (ES-): 311 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214d**)

Se preparó el compuesto **214d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de trifluorometansulfonato de 5-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-7-ilo (**214c**) (420 mg, 1,345 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (388 mg, 1,479 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (267 mg, 1,479 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 543 mg, 1,479 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice, eluyendo con 0-15% de EtOAc en hexano], 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214d**) (0,46 g, 72 % de rendimiento) como un aceite espeso traslúcido incoloro, que se convirtió en un sólido blanco al dejarse en reposo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 10,4, 3,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,00 (qd, J = 7,1, 3,3 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 1,05 (td, J = 7,2, 3,4 Hz, 3H); MS (ES+): 475 (M+1).

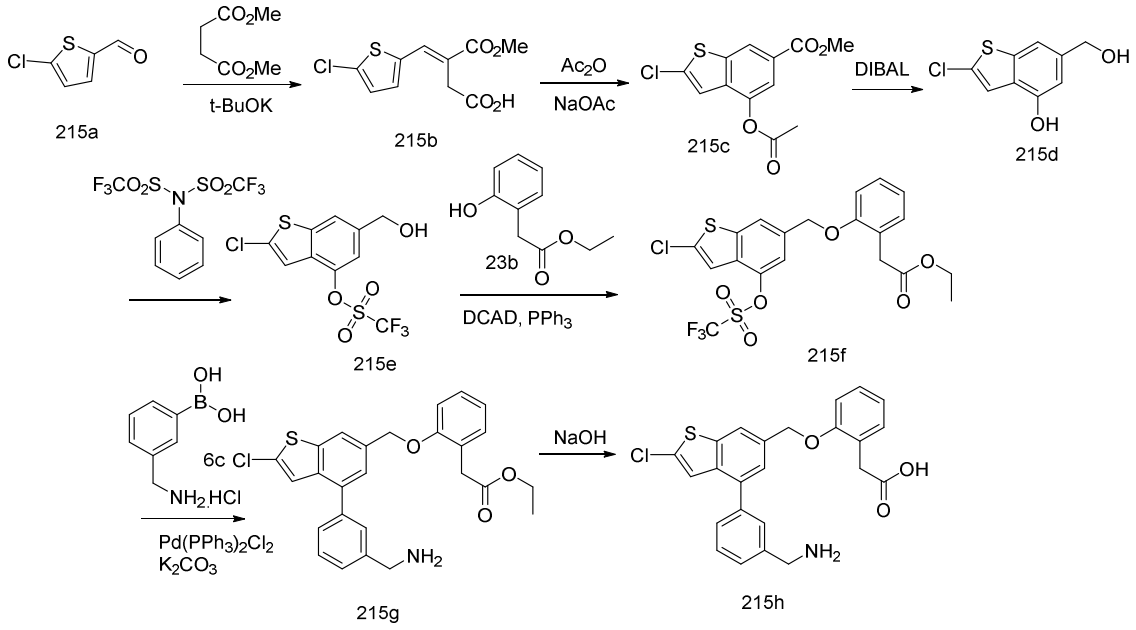
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214e**)

Se preparó el compuesto **214e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214d**) (103 mg, 0,217 mmol) en dioxano (2 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (49 mg, 0,261 mmol), una solución de K_2CO_3 (90 mg, 0,651 mmol) en agua (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15,24 mg, 0,022 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-15% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214e**) como un aceite amarillo pálido que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**214f**)

Se preparó el compuesto **214f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214e**) (del paso precedente) en THF (1 mL) y MeOH (2 mL) usando una solución de NaOH (87 mg, 2,171 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**214f**) (28 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 3H), 7,67 - 7,51 (m, 4H), 7,23 (dd, J = 8,0, 6,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 404 (M+1); (ES-): 402 (M-1).

Esquema-215



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**215h**)

Paso-1: Preparación de ácido (E)-4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoico (**215b**)

Se suspendió t-butóxido de potasio (1,148 g, 10,23 mmol) en *t*-BuOH (10 mL), y luego se agregó por goteo succinato de dimetilo (1,994 g, 13,64 mmol) en *t*-BuOH (5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min, tornándose turbia y amarilla. Luego se agregó 5-clorotiofen-2-carbaldehído (**215a**) (1,0 g, 6,82 mmol; CAS # 7283-96-7) en *t*-BuOH (5 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h, tornándose color negro intenso. La mezcla de reacción se

concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (25 mL) y HCl 6 M (50 mL). Después de 15 min de agitación, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O (25 mL x 2), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano) para dar ácido (E)-4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoico (**215b**) (0,82 g, 46 % de rendimiento) como un aceite espeso anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 4,0, 0,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 2H); MS (ES+): 261/263 (M+1).

Paso-2: Preparación de 4-acetoxi-2-clorobenzo[b]tiofen-6-carboxilato de metilo (**215c**)

A una solución de ácido (*E*)-4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoico (**215b**) (0,82 g, 3,15 mmol) en anhídrido acético (10 mL) se agregó NaOAc (1,032 g, 12,58 mmol). La mezcla anaranjada se agitó a 180 °C durante 5 h, tornándose color negro intenso, se agregó más anhídrido acético (10 mL x 2) para reponer el anhídrido acético evaporado. La solución negra enfriada se evaporó para eliminar anhídrido acético. El concentrado basificó levemente (pH 8) con Na_2CO_3 acuoso 15% (50 mL), se diluyó con EtOAc (25 mL), y se agitó durante 15 min. Las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 0-15% de EtOAc en hexano) para dar 4-acetoxi-2-clorobenzo[b]tiofen-6-carboxilato de metilo (**215c**) (0,47 g, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); MS (ES+): 285/287 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (**215d**)

Se preparó el compuesto **215d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-212 a partir de 4-acetoxi-2-clorobenzo[b]tiofen-6-carboxilato de metilo (**215c**) (0,47 g, 1,651 mmol) en DCM (10 mL) usando DIBAL-H en DCM 1 M (8,01 mL, 8,01 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (**215d**) (140 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,50 (s, 2H); MS (ES-): 213/215 (M-1).

Paso-4: Preparación de trifluorometansulfonato de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ilo (**215e**)

Se preparó el compuesto **215e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-116 a partir de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ol (**215d**) (140 mg, 0,652 mmol) en DMF (2 mL) y THF (3 mL) usando 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (233 mg, 0,652 mmol) y trietilamina (132 mg, 1,304 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano) trifluorometansulfonato de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ilo (**215e**) (163 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,8, 0,8 Hz, 2H). MS (ES-): 345 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215f**)

Se preparó el compuesto **215f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de trifluorometansulfonato de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzo[b]tiofen-4-ilo (**215e**) (163 mg, 0,470 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (136 mg, 0,517 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (93 mg, 0,517 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 190 mg, 0,517 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice,0-15% de EtOAc en hexano), 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215f**) (190 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite espeso traslúcido incoloro que se convirtió en un sólido blanco al dejarse en reposo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) 509/511 (M+1).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215g**)

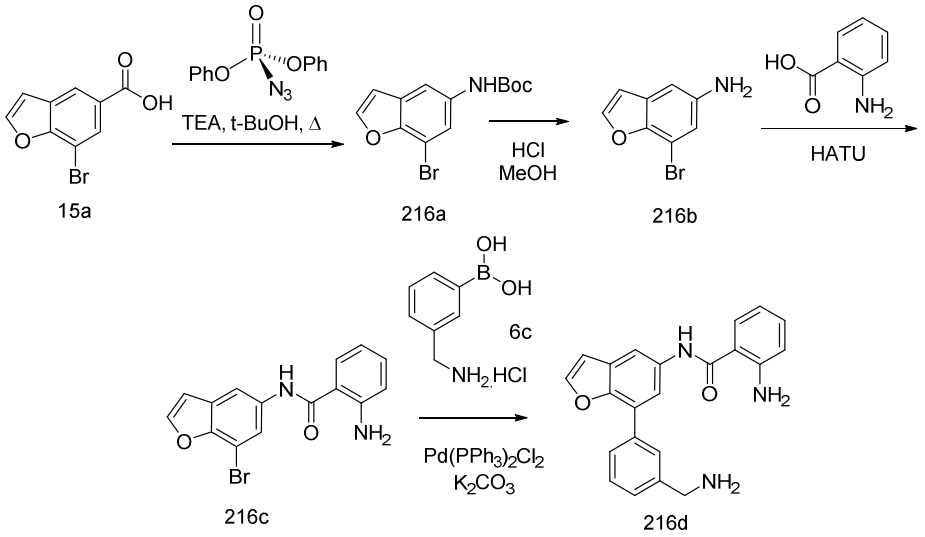
Se preparó el compuesto **215g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215f**) (100 mg, 0,196 mmol) en dioxano (2 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (44 mg, 0,236 mmol), una solución de K_2CO_3 (81 mg, 0,589 mmol) en agua (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14 mg, 0,020 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM) 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215g**) como un aceite amarillo pálido, que se usó sin modificaciones en el siguiente paso.

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**215h**)

Se preparó el compuesto **215h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-4 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215g**) (del paso precedente) en THF (1 mL) y MeOH (2 mL) usando una solución de NaOH (39,3 mg, 0,982 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**215h**) (32 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,45 (m, 5H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,84 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H). pureza HPLC: 96,8%; MS (ES+): 438/440, (ES-): 436/438 (M-1).

Esquema-216



Preparación de 2-amino-N-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)benzamida (**216d**)

Paso-1: Preparación de (7-bromobenzofuran-5-il)carbamato de *tert*-butilo (**216a**)

Se agregó azida de difenilfosforilo (1,256 g, 4,56 mmol) en dioxano (3 mL) a una suspensión de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**15a**) (1,0 g, 4,15 mmol), TEA (0,504 g, 4,98 mmol) y *t*-BuOH (9,84 mL, 104 mmol) en dioxano (17 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta secar. El concentrado se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (25 mL x 3). El extracto se

lavó con H_2O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-5% de EtOAc en hexano) para dar (7-bromobenzofuran-5-il)carbamato de *tert*-butilo (**216a**) (1,03 g) como un aceite transparente incoloro que se convirtió en un sólido blanco al dejarse en reposo; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 1,55 (s, 9H); MS (ES-): 310/312 (M-1).

Paso-2: Preparación de clorhidrato de 7-bromobenzofuran-5-amina (**216b**)

Una solución de (7-bromobenzofuran-5-il)carbamato de *tert*-butilo (**216a**) (del paso precedente) en HCl metanólico 1 M (24,89 mL, 24,89 mmol) se calentó a 60 °C durante 2 h, formándose un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se trituró con acetona y el sólido se recogió mediante filtración para dar sal de HCl de 7-bromobenzofuran-5-amina (**216b**) (0,7 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H). MS (ES+): 212/214 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-amino-N-(7-bromobenzofuran-5-il)benzamida (**216c**)

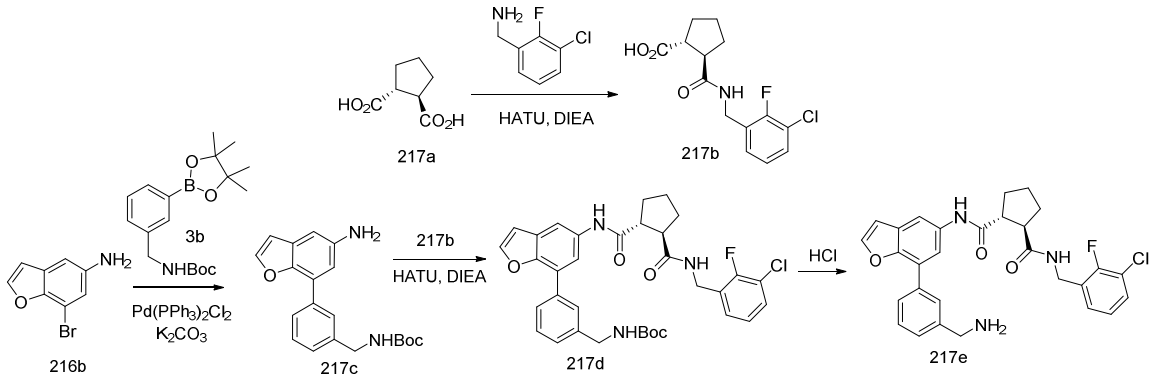
Se preparó el compuesto **216c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de clorhidrato de 7-bromobenzofuran-5-amina (**216b**) (0,30 g, 1,207 mmol) usando ácido 2-aminobenzoico (0,174 g, 1,268 mmol), DIPEA (0,468 g, 3,62 mmol) y HATU (0,551 g, 1,449 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano), 2-amino-N-(7-bromobenzofuran-5-il)benzamida (**216c**) (290 mg, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,67 - 6,54 (m, 1H), 6,35 (s, 2H). MS (ES+): 331/333 (M+1); (ES-): 329/331 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-amino-N-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)benzamida (**216d**)

Se preparó el compuesto **216d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-amino-N-(7-bromobenzofuran-5-il)benzamida (**216c**) (100 mg, 0,302 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (68 mg, 0,362 mmol), una solución de K_2CO_3 (125 mg, 0,906 mmol) en agua (1 mL),

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21,19 mg, 0,030 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM) seguida por purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de 2-amino-N-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)benzamida (**216d**) (82 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 7,99 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 5,9 Hz, 2H). MS (ES+): 358 (M+1); (ES-): 356 (M-1).

Esquema-217



Preparación de (*trans*)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentan-1,2-dicarboxamida (**217e**)

Paso-1: Preparación de ácido (*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentancarboxílico (**217b**)

Se preparó el compuesto **217b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido (1*R*,2*R*)-ciclopentan-1,2-dicarboxílico (**217a**) (1,00 g, 6,32 mmol; CAS# 17224-73-6) usando (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (1,009 g, 6,32 mmol), DIEA (3,31 mL, 18,97 mmol) y HATU (2,89 g, 7,59 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexano) una mezcla de los productos mono- y diamida, como se evidencia por ^{1}H RMN, como un sólido amarillo pálido. El sólido crudo se suspendió en NaOH 1 M (20 mL) y se agitó durante 20 min. La mezcla se lavó con EtOAc (25 mL x 2). La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1. La fase acuosa acidificada se extrajo con EtOAc (25 mL x 2), se lavó con H_2O (20 mL x 2), salmuera (20 mL), se secó, se filtró y se concentró hasta secar para dar ácido (*trans*)-2-((3-cloro-2-

fluorobencil)carbamoil)ciclopentancarboxílico (**217b**) (0,55 g, 1,835 mmol, 29,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (ddd, J = 8,6, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,10 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 2,91 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,66 (m, 3H). MS (ES+): 300/302 (M+1); (ES-): 298/300 (M-1).

Paso-2: Preparación de 3-(5-aminobenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**217c**)

Se preparó el compuesto **217c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 7-bromobenzofuran-5-amina (**216b**) (0,3 g, 1,207 mmol) en dioxano (2 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (0,483 g, 1,449 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,501 g, 3,62 mmol) en agua (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,085 g, 0,121 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), 3-(5-aminobenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**217c**) (0,37 g, 91 % de rendimiento) como un semisólido color amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 10,1, 2,2 Hz, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H). MS (ES+): 339 (M+1).

Paso-3: Preparación de 3-(5-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentancarboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**217d**)

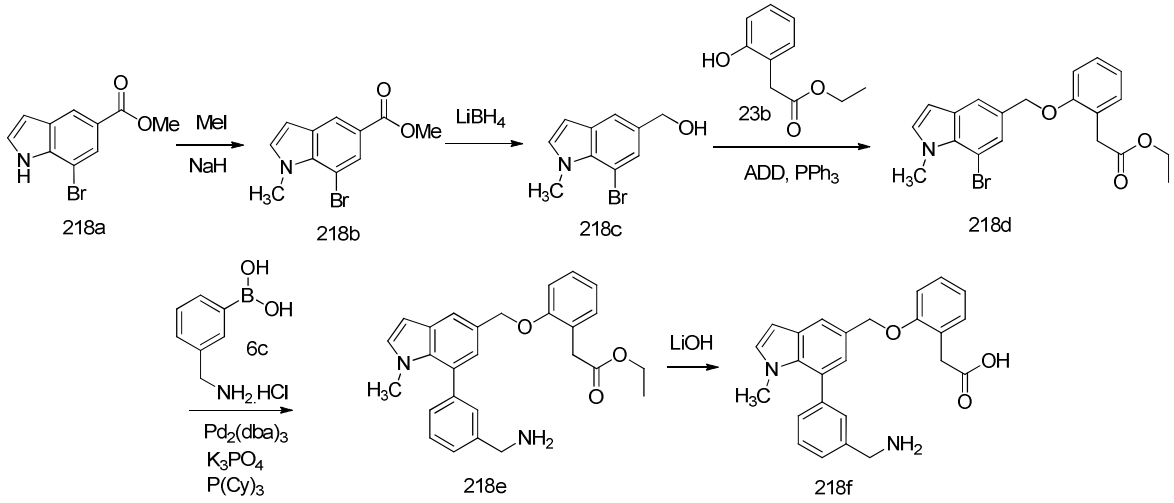
Se preparó el compuesto **217d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de 3-(5-aminobenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**217c**) (119 mg, 0,350 mmol) usando ácido (*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentancarboxílico (**217b**) (100 mg, 0,334 mmol), DIEA (129 mg, 1,0 mmol) y HATU (152 mg, 0,4 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior 3-(5-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentancarboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**217d**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-4: Preparación de (*trans*)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentan-1,2-dicarboxamida (**217e**)

El compuesto intermediario crudo **217d** del paso-3 se suspendió en HCl metanólico 1,5 M (25,6 mL, 38,4 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 h hasta haberse disuelto completamente el

sólido. La solución se evaporó para eliminar la mayor parte del MeOH y se purificó mediante columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl) para dar sal de HCl de (*trans*)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentan-1,2-dicarboxamida (**217e**) (124 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 3H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 2H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,23 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,11 (dt, J = 16,2, 8,1 Hz, 1H), 2,14 - 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 5H); pureza HPLC: 98,5%; MS (ES+): 520 (M+1); (ES-): 518 (M-1).

Esquema-218



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**218f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**218b**)

Se preparó el compuesto **218b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de 7-bromo-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**218a**) (400 mg, 1,574 mmol; CAS # 885523-35-3) en DMF (5 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 157 mg, 3,94 mmol) y iodometano (0,245 mL, 3,94 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 6:1)], 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**218b**) (401 mg, 95%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metanol (**218c**)

Se preparó el compuesto **218c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (**218b**) (380 mg, 1,417 mmol) en THF (12 mL) usando $LiBH_4$ (3,54 mL, 7,09 mmol) y MeOH (0,287 mL, 7,09 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 5:1)], (7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metanol (**218c**) (196 mg, 58%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 6,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,52 – 4,49 (m, 2H), 4,08 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**218d**)

Se preparó el compuesto **218d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metanol (**218c**) (185 mg, 0,771 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (303 mg, 1,156 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (347 mg, 1,926 mmol) y (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (424 mg, 1,156 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 5:1), 2-(2-((7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**218d**) (112 mg) como una goma amarilla; MS (ES-): 400,4 & 402,3 (M-1).

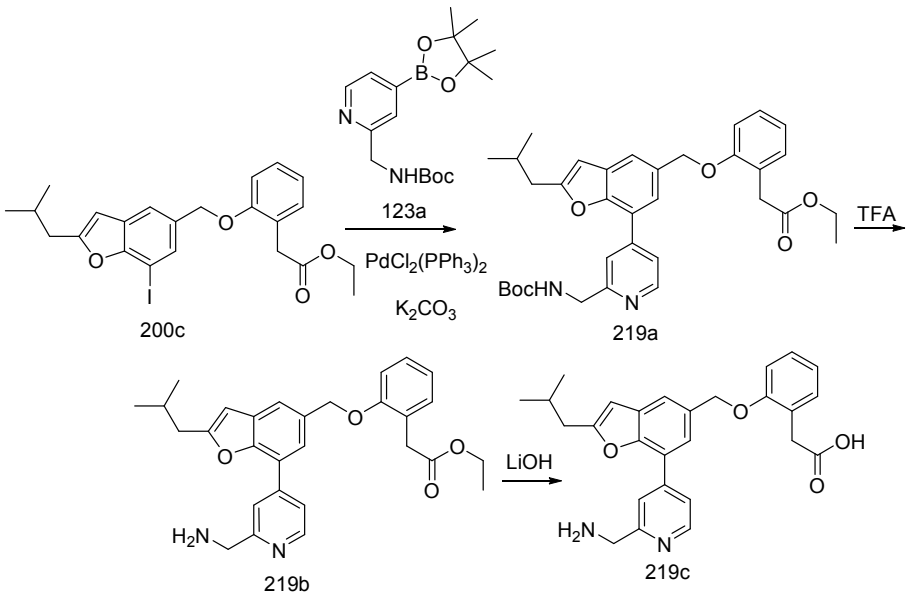
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**218e**)

Se preparó el compuesto **218e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**218d**) (108 mg, 0,268 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (75 mg, 0,403 mmol), una solución de fosfato de tripotasio (0,152 mL, 0,456 mmol) en agua (0,1 mL), triciclohexilfosfina (45,2 mg, 0,161 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (74 mg, 0,081 mmol) en atmósfera de argón y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**218e**) (12 mg) como un sólido amarillo; MS (ES+): 429,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**218f**)

Se preparó el compuesto **218f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**218e**) (12 mg, 0,028 mmol) en MeOH/THF (3 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (8 mg, 0,17 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-5-il)metoxi)fenil)acético (**218f**) (2,0 mg, 18% en tres pasos) como un sólido rosado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 4H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 1H), 6,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,27 (s, 3H); MS (ES-): 399,30 (M-1) & 435,20 (M+Cl).

Esquema-219



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**219c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**219a**)

Se preparó el compuesto **219a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200c**) (750 mg, 1,523 mmol) en dioxano (30 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (1018 mg, 3,05 mmol), una solución de K_2CO_3 (632 mg, 4,57 mmol) en agua (5 mL), cloruro de

bis(trifenilfosfin)paladio(II) (160 mg, 0,228 mmol) y calentando a 100 °C durante 3,5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-5%], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**219a**) (208 mg, 24%) como un sólido gomoso marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,47 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,19 – 1,99 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,00 – 0,91 (m, 9H); MS (ES+): 573,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**219b**)

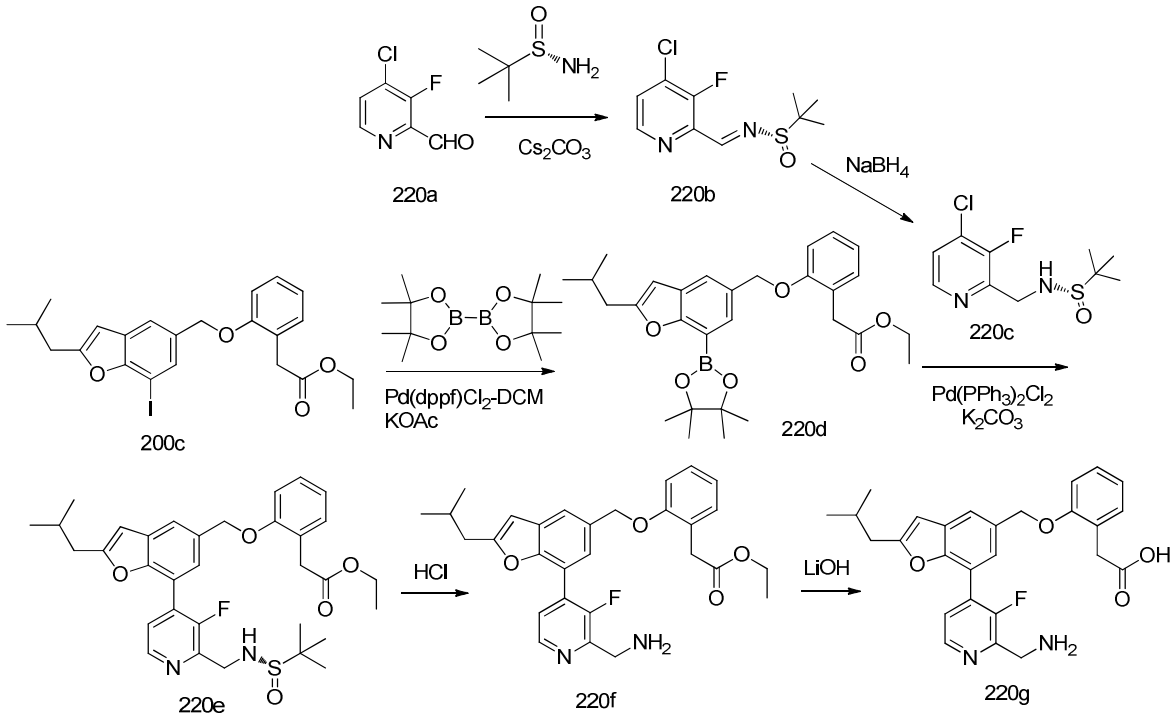
Se preparó el compuesto **219b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**219a**) (200 mg, 0,349 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,269 mL, 3,49 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-10%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**219b**) (145 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,01 – 7,99 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,73 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,19 – 1,93 (m, 1H), 1,05 – 0,87 (m, 9H); MS (ES+): 473,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**219c**)

Se preparó el compuesto **219c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**219b**) (620 mg, 1,312 mmol) en MeOH/THF (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (220 mg, 5,25 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**219c**) (167 mg, 86%) como un sólido aireado blanco; ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,41 - 4,20 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,73 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,20-1,95 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 445,2 (M+1).

Esquema-220



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**220g**)

Paso-1: Preparación de (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220b**)

A una solución de 4-cloro-3-fluoropicolinaldehído (**220a**) (6,73 g, 42,2 mmol; CAS# 1260878-78-1) y Cs_2CO_3 (27,5 g, 84 mmol) en DCM (350 mL) se agregó (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5,88 g, 48,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220b**) (11,08 g,100 % de rendimiento) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 5,6, 5,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**)

A una solución de (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220b**) (11,08 g, 42,2 mmol) en metanol (211 mL) a 0 °C se agregó $NaBH_4$ (1,595 g, 42,2 mmol) y se agitó durante 0,5 h. La reacción se detuvo con acetona (20 mL) y se concentró al vacío. El residuo se colocó en EtOAc y NH_4Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos] para dar (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (9,34 g, 84 % de rendimiento) como un jarabe espeso traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 5,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 9H); Rotación óptica [α]D = +53,88 (c = 0,49, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-isobutil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220d**)

Se preparó el compuesto **220d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**200c**) (750 mg, 1,523 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (580 mg, 2,285 mmol), acetato de potasio (449 mg, 4,57 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (373 mg, 0,457 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-10%], 2-(2-((2-isobutil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220d**) (370 mg) como un sólido blanco opaco.

Paso-4: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220e**)

Se preparó el compuesto **220e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-isobutil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220d**) (350 mg, 0,711 mmol) en dioxano (8 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (282 mg, 1,066 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (150 mg, 0,213 mmol) y una solución de K_2CO_3 (295 mg, 2,132 mmol) en agua (0,8 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-

dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220e**) (196 mg) como una goma color marrón claro.

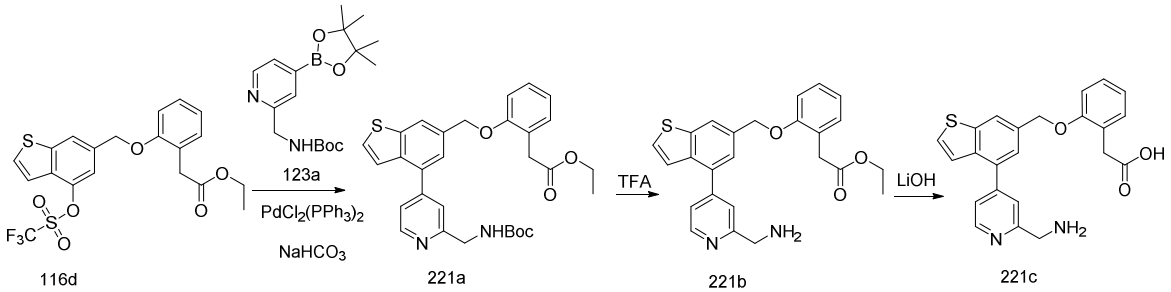
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220f**)

A una solución de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220e**) (186 mg, 0,313 mmol) en etanol (5 mL) enfriada a 0 °C se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0,235 mL, 0,938 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para obtener 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220f**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 491,3 (M+1) & 513,2 (M+Na).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**220g**)

Se preparó el compuesto **220g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**220f**) (154 mg, 0,313 mmol) en THF (8 mL) y MeOH (8 mL) usando hidróxido de litio hidratado (134 mg, 3,13 mmol) en agua (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-isobutilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**220g**) (34 mg, 5,4% en 4 pasos) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 – 8,46 (m, 3H), 7,82 –7,75 (m, 2H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,46 – 4,30 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,18 – 1,82 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 19F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,52; MS (ES$^+$): 463,2 (M +1), MS (ES-): 461,3 (M-1); pureza HPLC: 95,28%.

Esquema-221



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**221c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**221a**)

Se preparó el compuesto **221a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**116d**) (240 mg, 0,506 mmol) en dioxano (6 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (254 mg, 0,759 mmol), una solución de $NaHCO_3$ (127 mg, 1,517 mmol) en agua (0,6 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (107 mg, 0,152 mmol) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**221a**) (195 mg, 72%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 8,17 – 8,15 (m, 1H), 7,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 5H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,95 – 6,89 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,32 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 533,2 (M+1).

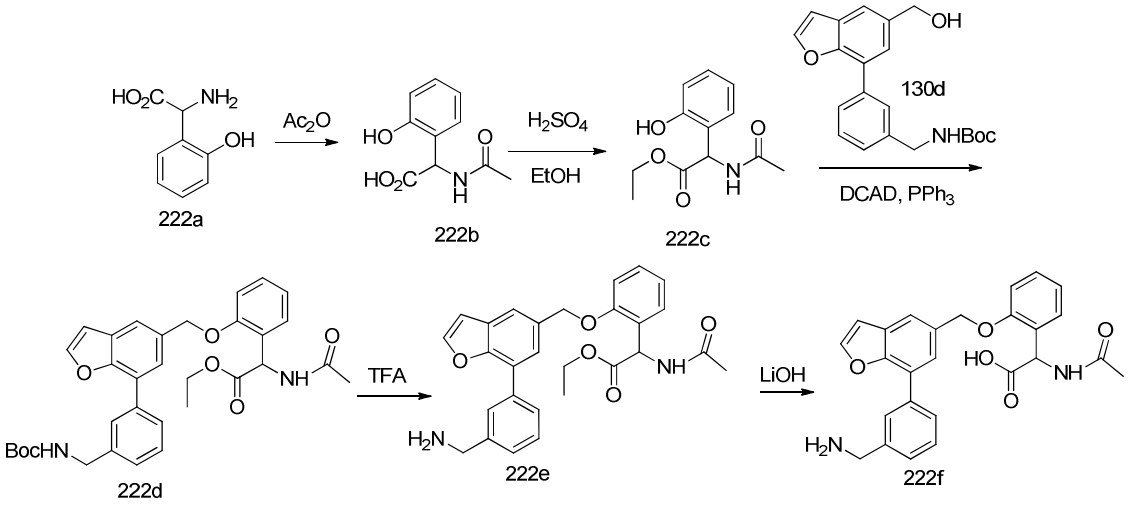
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**221b**)

Se preparó el compuesto **221b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**221a**) (185 mg, 0,347 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,268 mL, 3,47 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/DMA 80 (1:0 hasta 2:1)], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**221b**) (131 mg, 87%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 3H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,01 – 3,86 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 433,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**221c**)

Se preparó el compuesto **221c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**221b**) (120 mg, 0,277 mmol) en MeOH/THF (7 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (71 mg, 1,67 mmol) en agua (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**221c**) (43 mg, 38%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 – 8,75 (m, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,22 – 8,20 (m, 1H), 7,93 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,80 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 2H); MS (ES+): 405,15 (M+1); MS (ES-): 403,30 (M-1); pureza HPLC: 89,53%.

Esquema-222



Preparación de ácido 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**222f**)

Paso-1: Preparación de ácido 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acético (**222b**)

A una solución de ácido 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acético (**222a**) (1 g, 5,98 mmol; CAS# 25178-38-5) en agua (20 mL) se agregó hidróxido de sodio (0,502 g, 12,56 mmol), anhídrido acético (1,411 mL, 14,96 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acético (**222b**) (1,1 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 210,10 (M+1), (ES-) 208,20 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**222c**)

A una solución de ácido 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acético (**222b**) (1,06 g, 5,07 mmol) en etanol (20 mL) se agregó ácido sulfúrico (0,270 mL, 5,07 mmol) y se calentó a reflujo durante 2h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se concentró al vacío para eliminar el exceso de etanol. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**222c**) (700 mg, 58 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 6,93 – 6,69 (m, 2H), 5,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18 – 3,91 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**222d**)

Se preparó el compuesto **222d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (0,453 g, 1,283 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (0,370 g, 1,411 mmol), 2-acetamido-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**222c**) (0,35 g, 1,475 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 0,518 g, 1,411 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**222d**) (480 mg, 65% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 3H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 3H), 7,22 – 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 1H), 5,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 1,86 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,25 (M+1-Boc), (ES-) 571,40 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**222e**)

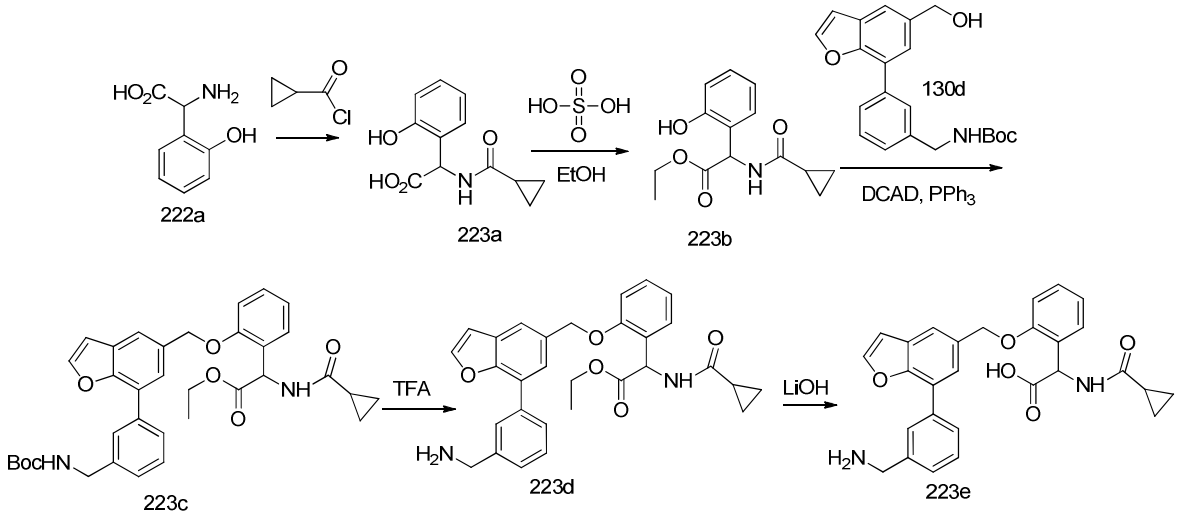
Se preparó el compuesto **222e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**222d**) (100 mg, 0,175 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,135 mL, 1,746 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**222e**) (83 mg, 100 % de rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 473,25 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**222f**)

Se preparó el compuesto **222f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**222e**) (83 mg, 0,176 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (21 mg, 0,878 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-acetamido-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**222f**) (43 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,32 (td, J = 7,4, 6,8, 1,8 Hz, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H); MS (ES+): 445,2 (M+1), (ES-): 443,3 (M-1).

Esquema-223



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**223e**)

Paso-1: Preparación de ácido 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**223a**)

A una solución de ácido 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acético (**222a**) (1 g, 5,98 mmol; CAS# 25178-38-5) en agua (20 mL)/THF (10 mL) enfriada a 0 °C se agregó bicarbonato de sodio

(2,010 g, 23,93 mmol) y una solución de cloruro de ciclopropancarbonilo (1,629 mL, 17,95 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**223a**) (2,03 g) como un jarabe espeso, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,05 (m, 2H), 6,93 – 6,60 (m, 2H), 5,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 0,71 – 0,58 (m, 4H); MS (ES+): 236,1 (M+1), (ES-): 270,3 (M+Cl).

Paso-2: Preparación de 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**223b**)

Se preparó el compuesto **223b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-222 a partir de ácido 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**223a**) (2,03 g, 8,63 mmol) en etanol (30 mL) usando ácido sulfúrico (0,920 mL, 17,26 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**223b**) (585 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,04 (m, 2H), 6,92 – 6,68 (m, 2H), 5,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 1,82 – 1,65 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,74 – 0,51 (m, 4H).

Paso-3: Preparación 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**223c**)

Se preparó el compuesto **223c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (642 mg, 1,816 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (548 mg, 2,089 mmol), 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**223b**) (550 mg, 2,089 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 800 mg, 2,180 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**223c**) (1,15 g, 106 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 7,1, 5,3

Hz, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,63 (m, 4H); MS (ES+): 499,20 (M+1-Boc), 599,25 (M+1).

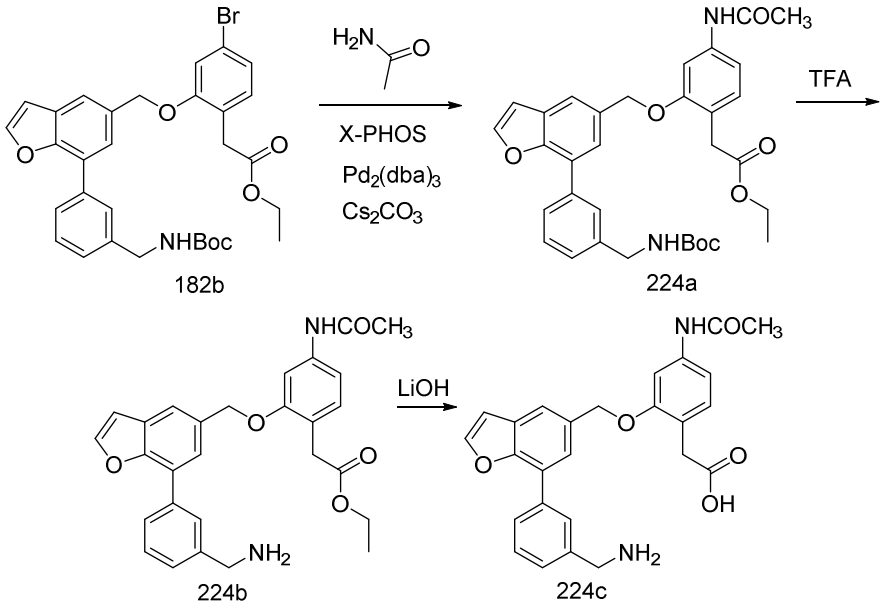
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**223d**)

Se preparó el compuesto **223d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**223c**) (1 g, 1,670 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (1,287 mL, 16,70 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, el compuesto **223d** (840 mg, 101 % de rendimiento) como una sal de TFA. Se purificaron 100 mg de este material mediante columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal clorhidrato de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**223d**) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (qd, *J* = 7,1, 4,0 Hz, 2H), 1,76 (p, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,64 (dt, *J* = 18,0, 6,9 Hz, 4H); MS (ES+): 499,3 (M+1), 521,2 (M+Na).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**223e**)

Se preparó el compuesto **223e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**223d**) (833 mg, 1,67 mmol) en THF (10 mL) y metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (160 mg, 6,68 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**223e**) (250 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,31 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 0,76 – 0,48 (m, 4H); MS (ES+): 471,2 (M+1), (ES-): 469,3 (M-1).

Esquema-224



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**224c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224a**)

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((tert-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,300 g, 0,505 mmol), acetamida (0,089 g, 1,514 mmol), (Nota: la acetamida se secó sobre P_2O_5 antes de usarse), Cs_2CO_3 (0,164 g, 0,505 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS) (0,048 g, 0,101 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,046 g, 0,050 mmol) se purgó con un flujo positivo de nitrógeno durante 10 min, y luego se agregó tolueno anhidro (10 mL) bajo un flujo positivo de nitrógeno. El recipiente se calentó a 95 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 40%] para dar 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224a**) (0,233 g, 81 % de rendimiento) como un jarabe anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz,

2H), 3,56 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,3 (M+1, -Boc).

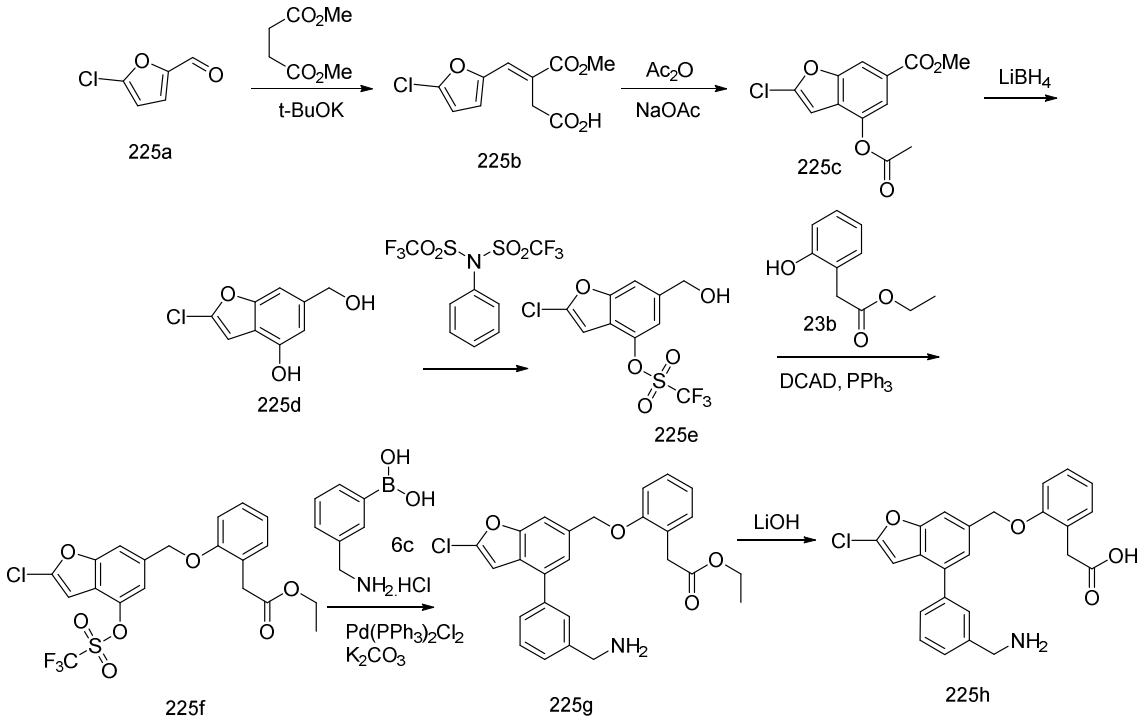
Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224b**)

Se preparó el compuesto **224b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224a**) (0,205 g, 0,358 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,552 mL, 7,16 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%], 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224b**) (0,133 g, 79 % de rendimiento) como un sólido marrón; MS (ES+): 473,25 (M+1); MS (ES-): 471,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**224c**)

Se preparó el compuesto **224c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**224b**) (0,130 g, 0,275 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando LiOH 2M (0,688 mL, 1,376 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**224c**) (0,032 g, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 10,10 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,54 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 – 8,04 (m, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,04 (s, 3H); MS (ES+): 445,2 (M+1); MS (ES-): 443,3 (M-1); pureza HPLC: 86,98%; Análisis calculado para $C_{26}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 1{,}25H_2O$: C, 62,03; H, 5,51; N, 5,56; Encontrado: C, 61,88; H, 5,45; N, 5,51.

Esquema-225



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**225h**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-(5-clorofuran-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoico (**225b**)

Se preparó el compuesto **225b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-215 a partir de 5-clorofuran-2-carbaldehído (**225a**) (2,47 g, 18,92 mmol; CAS# 21508-19-0) en t-BuOH (5 mL), usando t-butóxido de potasio (3,5 g, 30,6 mmol) en *t*-BuOH (20 mL) y succinato de dimetilo (7,1 g, 48,6 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 120 g, eluyendo con 0-60% de acetato de etilo en hexano), ácido 4-(5-clorofuran-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoico (**225b**) (3,43 g, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 3,6, 0,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Paso-2: Preparación de 4-acetoxi-2-clorobenzofuran-6-carboxilato de metilo (**225c**)

Se preparó el compuesto **225c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-215 a partir de ácido 4-(5-clorofuran-2-il)-3-(metoxicarbonil)but-3-enoico (**225b**) (3,43 g, 14,02 mmol) en anhídrido acético (20 mL) usando NaOAc (5,1 g, 62,2 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en hexano) 4-acetoxi-2-clorobenzofuran-6-carboxilato de metilo (**225c**) (1,68 g, 45 % de rendimiento) como un

sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**225d**)

Se preparó el compuesto **225d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 4-acetoxi-2-clorobenzofuran-6-carboxilato de metilo (**225c**) (698 mg, 2,60 mmol) en THF (20 mL) usando $LiBH_4$ (3,3 mL, 13,20 mmol) y MeOH (0,53 mL, 13,10 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12g, eluyendo con EtOAc en hexano desde 20 hasta 75%], 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**225d**) (274 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 6,95 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

Paso-4: Preparación de trifluorometansulfonato de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ilo (**225e**)

Se preparó el compuesto **225e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-116 a partir de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ol (**225d**) (644 mg, 3,24 mmol) en DMF (15 mL) usando 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (1,19 g, 3,26 mmol) y trietilamina (1 mL, 7,17 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 24 g, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexano) trifluorometansulfonato de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ilo (**225e**) (1,01 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -72,68.

Paso-5: Preparación de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225f**)

Se preparó el compuesto **225f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de trifluorometansulfonato de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzofuran-4-ilo (**225e**) ((970 mg, 2,93 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina (778 mg, 2,97 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (699 mg, 3,88 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (1,19 g, 3,24 mmol) en DCM (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, 0-40% de EtOAc en hexano), 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225f**) (839 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

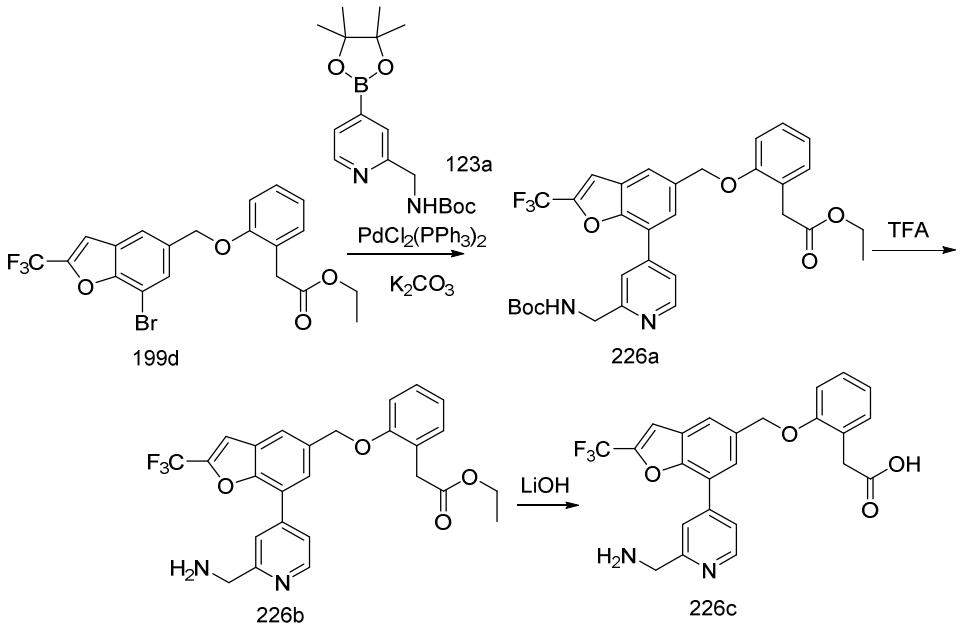
Paso-6: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225g**)

Se preparó el compuesto **225g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225f**) (280 mg, 0,568 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (102 mg, 0,676 mmol), una solución de K_2CO_3 (280 mg, 2,026 mmol) en agua (0,5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62 mg, 0,088 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%), 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225g**) (137 mg, 54 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,61 – 7,44 (m, 4H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 5,7, 1,5 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 450,2 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**225h**)

Se preparó el compuesto **225h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**225g**) (137 mg, 0,304 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (62 mg, 1,478 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-clorobenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**225h**) (51 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); MS (ES+): 422,1 (M+1); MS(ES-): 420,2 (M-1).

Esquema-226



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**226c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226a**)

Se preparó el compuesto **226a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199d**) (229 mg, 0,501 mmol) en dioxano (5 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (259 mg, 0,775 mmol), una solución de K_2CO_3 (214 mg, 1,548 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (62 mg, 0,088 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 20-100%], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226a**) (166 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,71 (dd, *J* = 5,3, 0,9 Hz, 1H), 7,90 – 7,65 (m, 4H), 7,38 – 7,18 (m, 4H), 7,07 – 6,86 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64,74; MS(ES+): 585,3 (M+1).

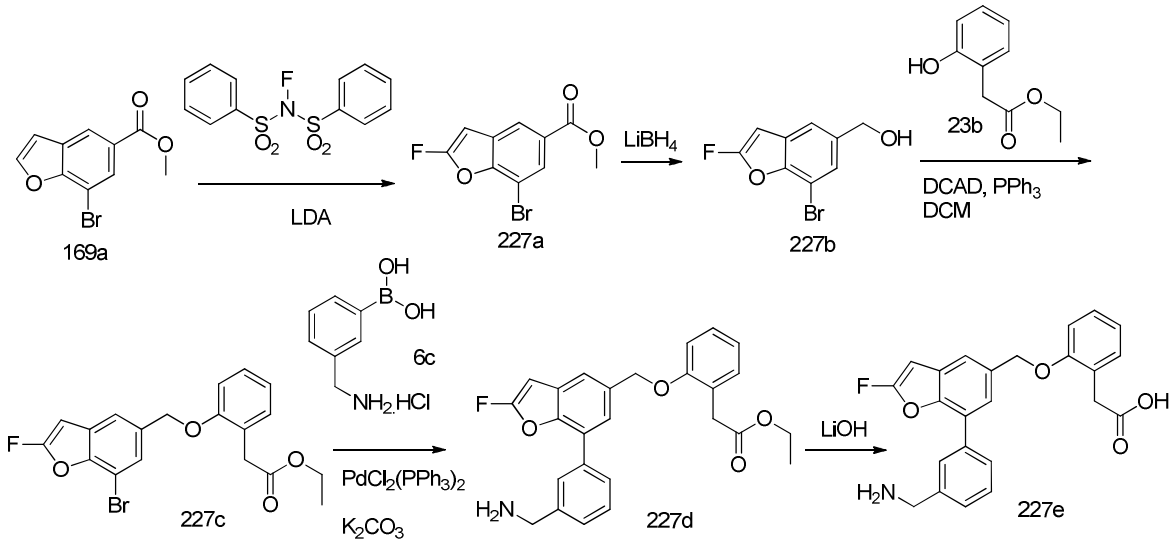
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226b**)

Se preparó el compuesto **226b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226a**) (166 mg, 0,284 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,3 mL, 3,89 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA80/DCM, entre 0-80%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226b**) (112 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 485,2 (M+1); MS(ES-): 483,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**226c**)

Se preparó el compuesto **226c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**226b**) (112 mg, 0,231 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (63 mg, 1,50 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**226c**) (58 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 3H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,00 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,34. MS (ES+): 457,2 (M+1); MS(ES-): 455,2 (M-1). pureza HPLC 99,24%.

Esquema-227



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**227e**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**227a**)

A una solución agitada de 7-bromobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**169a**) (5 g, 19,60 mmol) en THF seco (90 mL) a -78°C bajo N_2 se agregó por goteo LDA (19,6 mL, 1,5 M, 29,4 mmol). La mezcla se mantuvo a -78°C durante 1,5 h y luego se agregó una solución de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencensulfonamida (12,5 g, 39,6 mmol) en THF (60 mL). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo/hexanos, 0-40%] para dar 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**227a**) (453 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -109,09.

Paso-2: Preparación de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**)

Se preparó el compuesto **227b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-76 a partir de 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**227a**) (495 mg, 1,813 mmol) en THF (15 mL) usando $LiBH_4$ (1,45 mL, 5,80 mmol) y MeOH (,225 mL, 5,56 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%] seguida por purificación usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-

il)metanol (**227b**) (90 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,46 – 7,25 (m, 2H), 5,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,84 (s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -109,55.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227c**)

Se preparó el compuesto **227c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**) (90 mg, 0,367 mmol) en DCM (8 mL) usando trifenilfosfina (107 mg, 0,408 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (91 mg, 0,505 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 162 mg, 0,441 mmol) en DCM (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227c**) (116 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,51 (p, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,05 – 6,89 (m, 2H), 5,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -109,43.

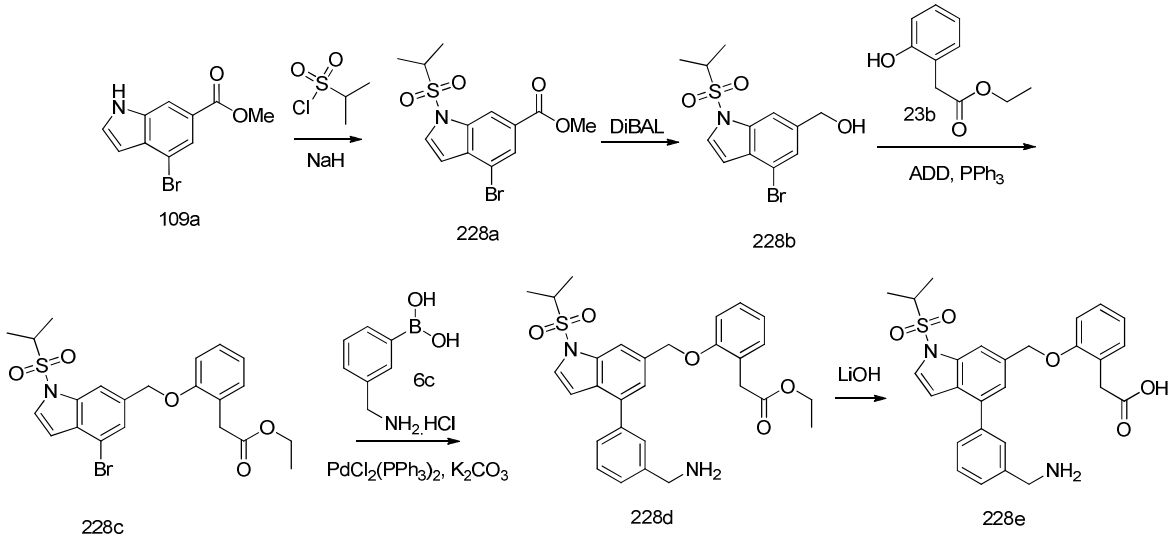
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227d**)

Se preparó el compuesto **227d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227c**) (116 mg, 0,285 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (60 mg, 0,397 mmol), una solución de K_2CO_3 (121 mg, 0,876 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (32 mg, 0,046 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227d**) (48 mg, 39 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,76 – 7,53 (m, 2H), 7,39 (dt, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 3H), 7,27 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,82 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 4,06 – 3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -110,82. MS (ES+): 434,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**227e**)

Se preparó el compuesto **227e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227d**) (48 mg, 0,111 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (32 mg, 0,763 mmol) en agua (1,6 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**227e**) (25 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 3H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 14,2, 1,7 Hz, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,2, 6,5 Hz, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 6,84 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,56. MS (ES+): 406,1 (M+1); MS (ES-): 404,2 (M-1). pureza HPLC 97,63%.

Esquema-228



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**228e**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**228a**)

Se preparó el compuesto **228a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-40 a partir de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109a**) (2 g, 7,87 mmol) en DMF (25 mL) usando NaH (60% en aceite mineral, 0,94 g, 23,61 mmol) y cloruro de propan-2-sulfonilo (2,66 mL, 23,61 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con

EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-50%], 4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**228a**) (2,79 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 360,0, 362,0 (M+1); MS (ES-): 358,1, 360,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**228b**)

Se preparó el compuesto **228b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-212 a partir de 4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**228a**) (1 g, 2,79 mmol) en diclorometano (10 mL) usando hidruro de diisobutilaluminio (solución 1M en diclorometano) (6,98 mL, 6,98 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**228b**) (0,88 g, 95 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (p, J = 0,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,2, 0,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 5,9, 0,7 Hz, 2H), 3,91 – 3,70 (m, 1H), 1,29 – 1,09 (m, 6H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**)

Se preparó el compuesto **228c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de (4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metanol (**228b**) (0,88 g, 2,65 mmol) en tolueno (15 mL) usando trifenilfosfina (0,90 g, 3,44 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,621 g, 3,44 mmol) y (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (0,87 g, 3,44 mmol) en tolueno (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-10% durante 40 min, luego 10%-50%], 2-(2-((4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**) (1,15 g, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES-): 493,2, 495,2 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228d**)

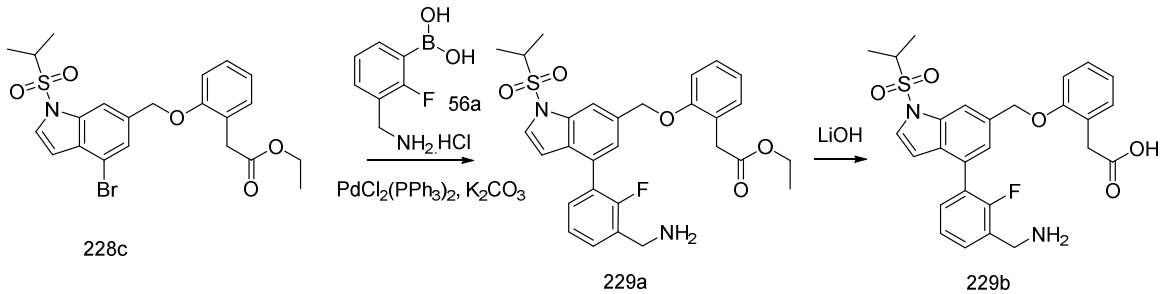
Se preparó el compuesto **228d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**) (0,24 g, 0,49 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,14 g, 0,73 mmol), K_2CO_3 (0,13 g, 0,97 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (0,051 g, 0,073 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio,

después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228d**) (0,12 g, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 3,8, 0,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 3H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 521,3 (M+1), MS (ES-): 519,3 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**228e**)

Se preparó el compuesto **228e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228d**) (0,09 g, 0,16 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,06 g, 1,31 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**228e**) (0,05 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H); MS (ES+): 493,2 (M+1), MS (ES-): 491,3 (M-1).

Esquema-229



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**229b**)

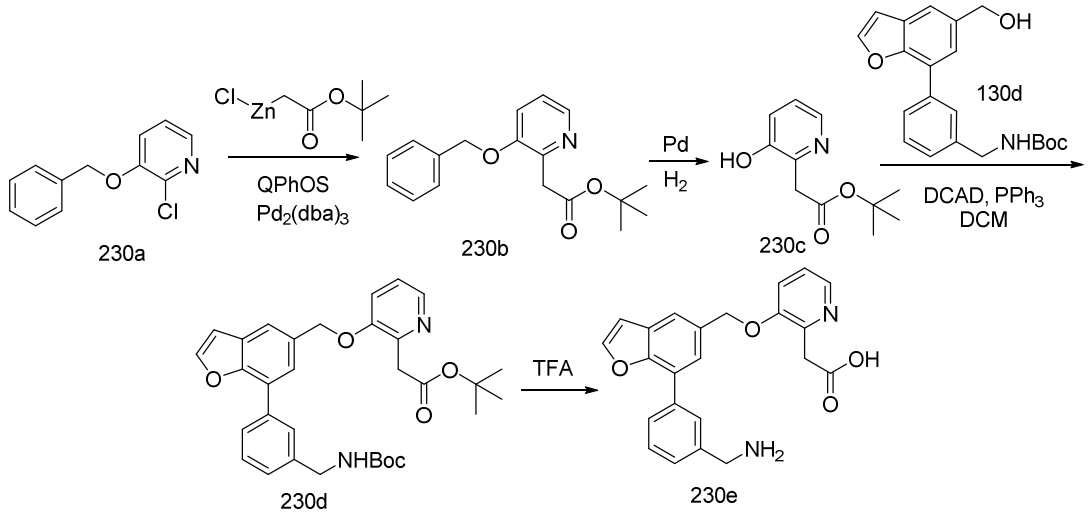
Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229a**)

Se preparó el compuesto **229a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**) (0,24 g, 0,49 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,15 g, 0,73 mmol), K_2CO_3 (0,13 g, 0,97 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (0,051 g, 0,073 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229a**) (0,14 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,18 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,93 – 3,78 (m, 5H), 3,61 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 539,3 (M+1), MS (ES-): 537,3 (M-1). Pureza HPLC: 96,40 %.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**229b**)

Se preparó el compuesto **229b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**229a**) (0,2 g, 0,37 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,13 g, 2,97 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**229b**) (0,12 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (s, 3H), 8,04 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,68 – 7,55 (m, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,85 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,54; MS (ES+): 511,2 (M+1), MS (ES-): 509,3 (M-1).

Esquema-230



Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acético (**230e**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-(benciloxi)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230b**)

Se preparó el compuesto **230b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-163 a partir de 3-(benciloxi)-2-cloropiridina (**230a**) (0,3 g, 1,366 mmol; CAS# 108082-72-0) en THF (5 mL) usando $Pd_2(dba)_3$ (0,125 g, 0,137 mmol), Q-Phos (0,097 g, 0,137 mmol) y cloruro de (2-tert-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (solución en éter 0,5 M) (5,46 mL, 2,73 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-40 hasta 100%)], 2-(3-(benciloxi)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230b**) (165 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 4H), 7,40 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (ES+): 300,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(3-hidroxipiridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230c**)

A una solución de 2-(3-(benciloxi)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230b**) (160 mg, 0,534 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se agregó Pd/C (10% sobre carbono, 57 mg, 0,053 mmol) y se hidrogenó con presión de balón durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para dar 2-(3-hidroxipiridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230c**) (112 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido rosado claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 4,1, 2,0 Hz, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+) 210,1 (M+1), (ES-) 208,3 (M-1).

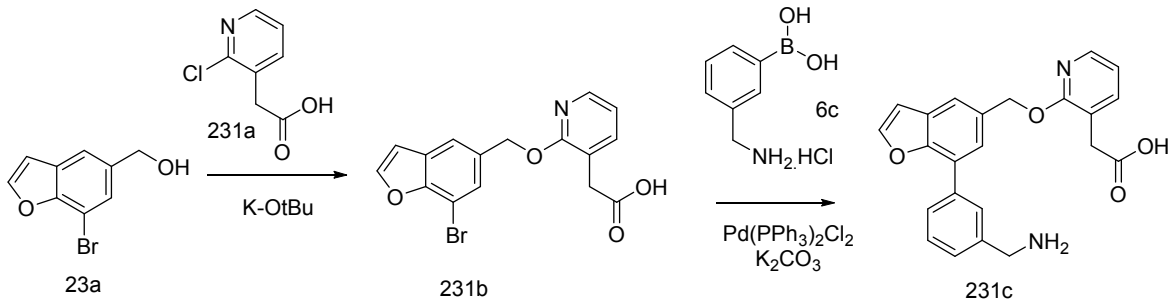
Paso-3: Preparación de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230d**)

Se preparó el compuesto **230d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) 169 mg, 0,478 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (144 mg, 0,550 mmol), 2-(3-hidroxipiridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230c**) (115 mg, 0,550 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 211 mg, 0,573 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%], 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230d**) (250 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 – 8,02 (m, 2H), 7,76 – 7,70 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 13,9, 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,39 (d, J = 1,1 Hz, 9H), 1,24 (s, 9H); MS (ES+): 545,3 (M+1), 567,3 (M+Na).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acético (**230e**)

Se preparó el compuesto **230e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (**230d**) (245 mg, 0,450 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,347 mL, 4,50 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-2-il)acético (**230e**) (200 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 – 8,32 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,29 – 4,12 (m, 4H); MS (ES+) 389,20 (M+1), (ES+): 387,25 (M-1); pureza HPLC: 93,23%.

Esquema-231



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**231c**)

Paso-1: Preparación de ácido 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**231b**)

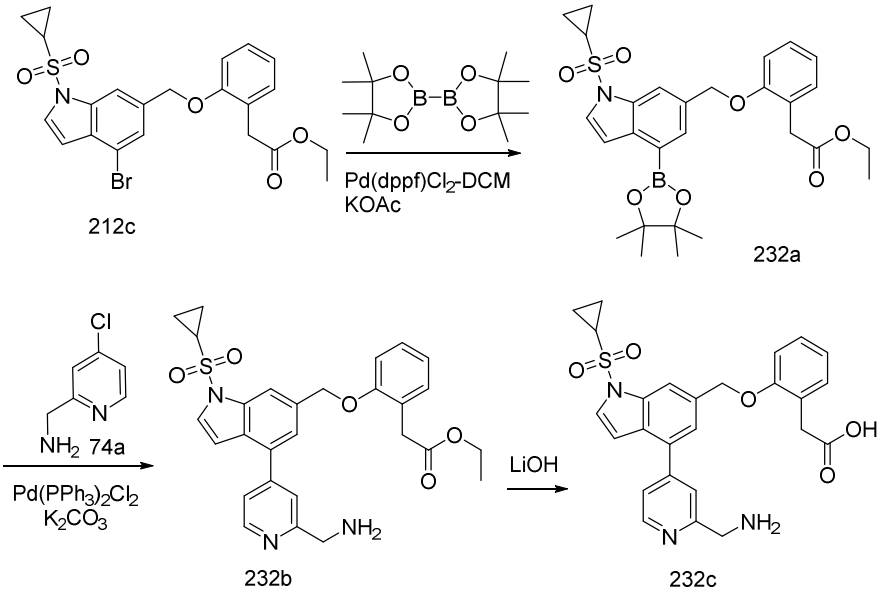
A una solución de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (500 mg, 2,202 mmol) y ácido 2-(2-cloropiridin-3-il)acético (**231a**) (378 mg, 2,202 mmol; CAS# 61494-55-1) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó tert-butóxido de potasio (741 mg, 6,61 mmol) y se calentó a 110 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó a pH 6. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 25 g, eluyendo con una mezcla 9:1 (acetato de etilo y metanol) en hexanos (0 hasta 100%)] para dar ácido 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**231b**) (380 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 362,00, 364,00 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**231c**)

Se preparó el compuesto **231c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de ácido 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**231b**) (300 mg, 0,828 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (233 mg, 1,242 mmol), K_2CO_3 (343 mg, 2,485 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(ll) (87 mg, 0,124 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna

[sílice (25 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)piridin-3-il)acético (**231c**) (102 mg, 32% de rendimiento) como un sólido ocre; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,37 (s, 2H); MS (ES+): 389,20 (M+1), (ES-): 387,30 (M-1).

Esquema-232



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**232c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232a**)

Se preparó el compuesto **232a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**212c**) (0,9 g, 1,83 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,70 g, 2,74 mmol), acetato de potasio (0,36 g, 3,66 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,22 g, 0,27 mmol) en dioxano anhidro (7 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232a**) (0,67 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J =

3,6 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,08 – 2,93 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,25 – 1,11 (m, 2H), 1,11 – 0,93 (m, 5H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232b**)

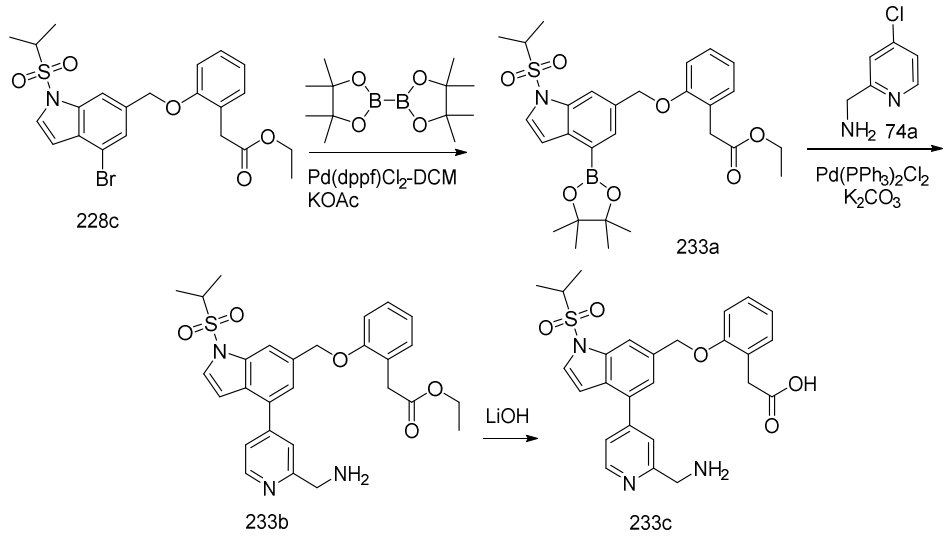
Se preparó el compuesto **232b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232a**) (0,3 g, 0,56 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,10 mL, 0,83 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,06 g, 0,08 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,12 g, 0,83 mmol) en agua (0,4 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232b**) (0,1 g, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 3,8, 0,9 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,91 – 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 1,33 – 1,03 (m, 4H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 520,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**232c**)

Se preparó el compuesto **232c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232b**) (0,1 g, 0,19 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,07 g, 1,54 mmol) en agua (0,4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**232c**) (0,04 g, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,13 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,31 (s,

2H), 3,61 (s, 2H), 3,24 – 3,05 (m, 1H), 1,37 – 0,99 (m, 4H); MS (ES+): 492,2 (M+1), MS (ES-): 490,2 (M-1).

Esquema-233



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**233c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-(isopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233a**)

Se preparó el compuesto **233a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**228c**) (0,6 g, 1,21 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,46 g, 1,82 mmol), acetato de potasio (0,24 g, 2,43 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,15 g, 0,18 mmol) en dioxano anhidro (7 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(2-((1-(isopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233a**) (0,43 g, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,75 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,07 (s, 6H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

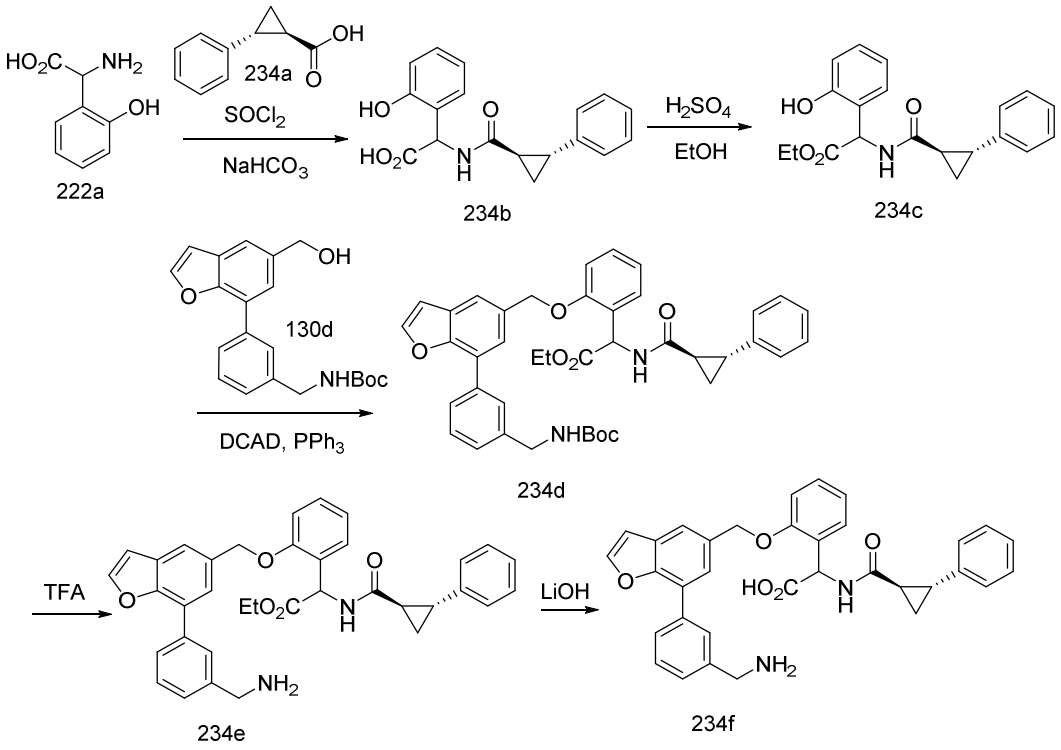
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233b**)

Se preparó el compuesto **233b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-(isopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233a**) (0,2 g, 0,37 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,064 mL, 0,554 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,04 g, 0,06 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,08 g, 0,55 mmol) en agua (0,4 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233b**) (0,06 g, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 10,0, 1,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 3,8, 0,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,94 – 3,89 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 522,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**233c**)

Se preparó el compuesto **233c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**233b**) (0,05 g, 0,1 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,03 g, 0,77 mmol) en agua (0,4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(isopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**233c**) (0,03 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+): 494,1 (M+1), MS (ES-): 492,3 (M-1).

Esquema-234



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acético (**234f**)

Paso-1: Preparación de ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acético (**234b**)

A una solución agitada de ácido (1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxílico (**234a**) (1,019 g, 6,28 mmol; CAS# 939-90-2) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,504 mL, 6,91 mmol), DMF (0,02 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en THF (20 mL), se agregó a una solución de ácido 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acético (0,7 g, 4,19 mmol) y bicarbonato de sodio (1,759 g, 20,94 mmol) en agua (15 mL) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 N hasta pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con hexanos y se recogió mediante filtración para dar ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acético (**234b**) (1,45 g, 111 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 312,20 (M+1), (ES-): 310,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234c**)

Se preparó el compuesto **234c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-222 a partir de ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acético (**234b**) (1,42 g, 4,56 mmol) en etanol (30 mL) usando ácido sulfúrico (0,486 mL, 9,12 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234c**) (1,14 g, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 2H), 7,19 – 7,06 (m, 5H), 6,89 – 6,74 (m, 2H), 5,70 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 2H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,42 – 1,27 (m, 1H), 1,27 – 1,12 (m, 1H), 1,11 (m, 3H); MS (ES+): 340,2 (M+1), 338,3 (M-1).

Paso-3: Preparación 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234d**)

Se preparó el compuesto **234d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (600 mg, 1,698 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (512 mg, 1,952 mmol), 2-(2-hidroxifenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234c**) (663 mg, 1,952 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 748 mg, 2,037 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234d**) (855 mg, 75 % de rendimiento) como una espuma blanca; MS (ES+): 575,30 (M+1-Boc).

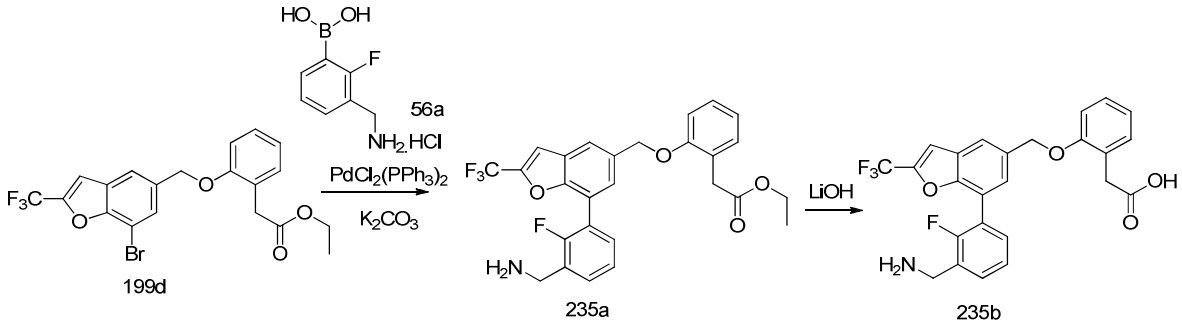
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234e**)

Se preparó el compuesto **234e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234d**) (750 mg, 1,111 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,856 mL, 11,11 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234e**) (639 mg, 100 % de rendimiento) como una sal de TFA que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 575,30 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acético (**234f**)

Se preparó el compuesto **234f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**234e**) (500 mg, 0,870 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (83 mg, 3,48 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropancarboxamido)acético (**234f**) (332 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 8,80 (dd, *J* = 13,2, 8,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,11 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,30 (ddd, *J* = 13,1, 7,5, 2,6 Hz, 3H), 7,25 – 7,07 (m, 4H), 7,06 – 6,93 (m, 3H), 5,92 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,23 – 4,05 (m, 2H), 2,33 – 2,08 (m, 2H), 1,43 – 1,04 (m, 2H); MS (ES+): 547,2 (M+1), (ES-): 545,3 (M-1); pureza HPLC: 98,60 %.

Esquema-235



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**235b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**235a**)

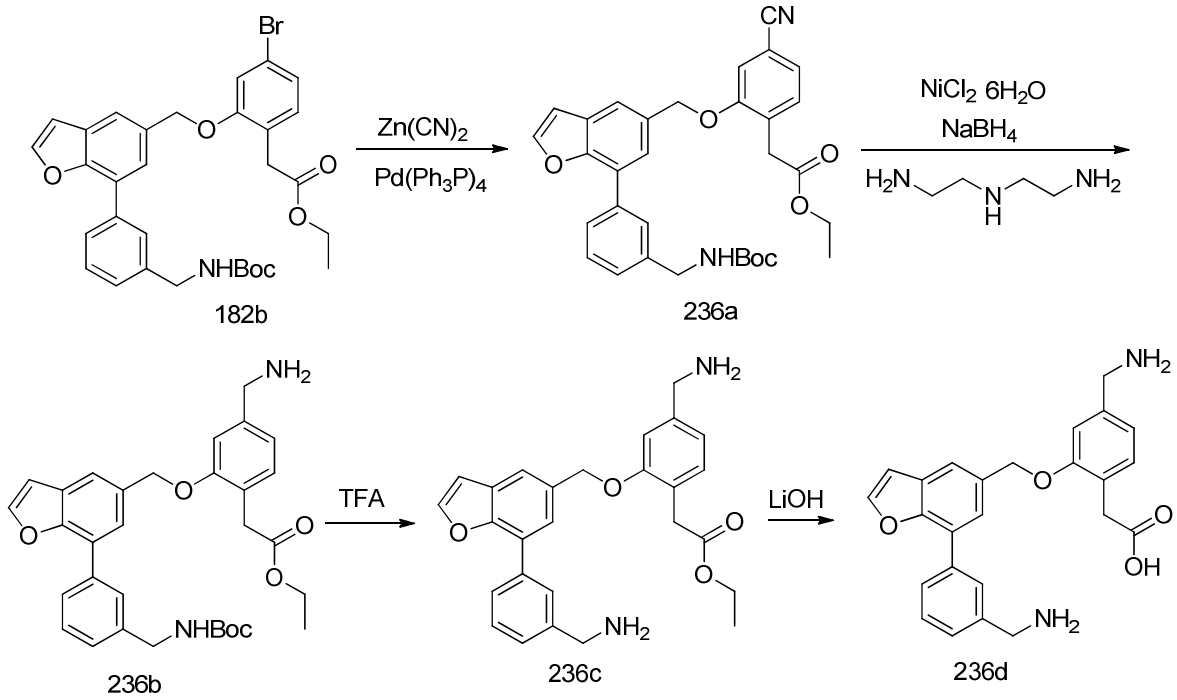
Se preparó el compuesto **235a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199d**) (198 mg, 0,433 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (125 mg, 0,610 mmol), una solución de K_2CO_3 (164 mg, 1,187 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (46 mg, 0,066 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del

tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-60%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**235a**) (156 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 502,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**235b**)

Se preparó el compuesto **235b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**235a**) (156 mg, 0,311 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (72 mg, 1,72 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**235b**) (33 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 2H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,76 – 7,59 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,41, -118,91. MS (ES+): 474,1 (M+1); MS(ES-): 472,3 (M-1). pureza HPLC 98,86%.

Esquema-236



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**236d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**236a**)

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,600 g, 1,009 mmol), dicianozinc (0,142 g, 1,211 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,350 g, 0,303 mmol) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó DMF anhidro (6,0 mL) y la suspensión se calentó en microondas durante 40 min a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos desde 0 hasta 100%) para dar 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**236a**) (0,435 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 3H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES-): 539,4 (M-1)

Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236b**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**236a**) (0,150 g, 0,277 mmol) en metanol (10 mL) enfriada a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,016 g, 0,069 mmol), seguido por borohidruro de sodio (0,063 g, 1,665 mmol) durante un periodo de 10 min y se agitó durante 1h. La mezcla de reacción se detuvo con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,060 mL, 0,555 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1h y se concentró al vacío. El residuo resultante se particionó con salmuera (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron, se filtró, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 24 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 40%) para obtener 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236b**) (0,138 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 545,1 (M+1); MS (ES-): 579,0 (M+Cl).

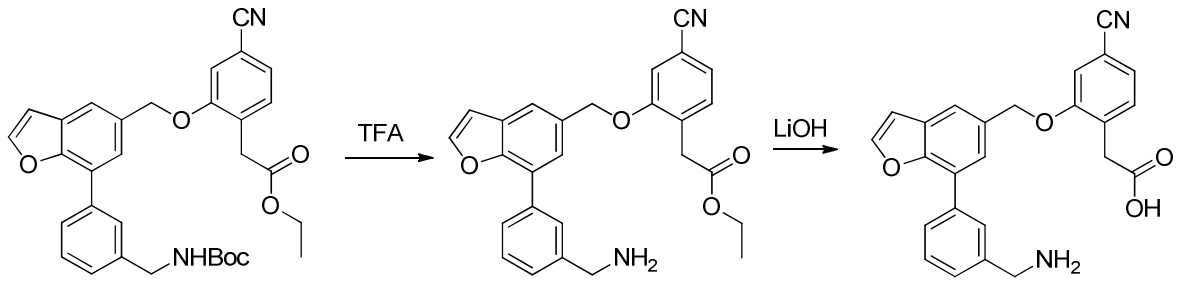
Paso-3: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236c**)

Se preparó el compuesto **236c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236b**) (0,132 g, 0,242 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,373 mL, 4,85 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%), 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236c**) (0,068 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 445,0 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**236d**)

Se preparó el compuesto **236d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**236c**) (0,065 g, 0,146 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando LiOH 2M (0,731 mL, 1,462 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C-18, columna de acero (250mm x 30mm) eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**236d**) (0,032 g, 53% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,54 (bs, 6H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 417,00 (M+1); MS (ES-): 415,00 (M-1).

Esquema-237



236a 237a 237b

Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**237b**)

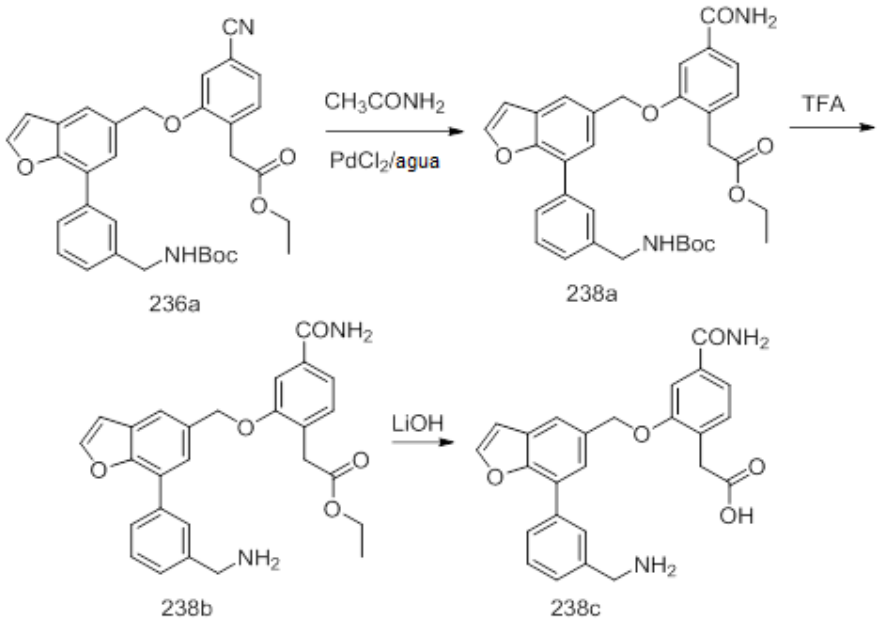
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**237a**)

Se preparó el compuesto **237a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**236a**) (0,210 g, 0,388 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,6 mL, 7,77 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**237a**) (0,159 g, 0,361 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 441,2 (M+1); MS (ES-): 439,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**237b**)

Se preparó el compuesto **237b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**237a**) (0,142 g, 0,322 mmol) en THF (4 mL) y metanol (8 mL) usando LiOH 2M (0,806 mL, 1,612 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%) seguida por cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna C-18, 100 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**237b**) (0,034 g, 0,082 mmol, 25,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,58 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,92 (td, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 3H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 413,2 (M+1); pureza HPLC: 98,84%; Análisis calculado para $C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1{,}25H_2O$: C, 63,69; H, 5,02; N, 5,94; Encontrado: C, 63,84; H, 4,96, N, 5,92.

Esquema-238



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**238c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**238a**)

Una mezcla de 2-(2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**236a**) (0,185 g, 0,342 mmol), acetamida (0,121 g, 2,053 mmol), cloruro de paladio(II) (9,10 mg, 0,051 mmol) en THF (2,00 mL) y agua (0,25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 100%) para dar 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**238a)** (0,166 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 3H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 581,3 (M+Na); MS (ES-): 593,4 (M+Cl).

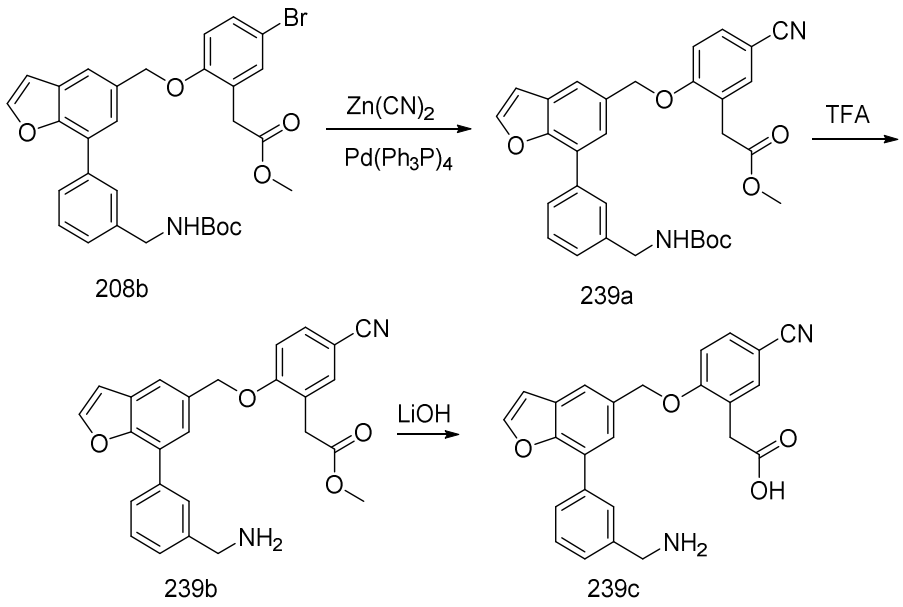
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**238b**)

Se preparó el compuesto **238b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**238a**) (0,162 g, 0,290 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,447 mL, 5,80 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%), sal de TFA de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**238b**) (0,072 g, 43 % de rendimiento) como una cera traslúcida; MS (ES+): 459,2 (M+1); MS (ES-): 457,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**238c**)

Se preparó el compuesto **238c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**238b**) (0,070 g, 0,122 mmol) en THF (3 mL) y metanol (6 mL) usando LiOH 2M (0,306 mL, 0,611 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%) seguida por cromatografía en columna en fase reversa (EZ-PREP, columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**238c**) (0,034 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,42 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 7,93 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 431,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: C, 59,70; H, 5,41; N, 5,57; Encontrado: C, 59,80; H, 5,30; N, 5,70.

Esquema-239



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acético (**239c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetato de metilo (**239a**)

Se preparó el compuesto **239a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-236 a partir de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**) (0,4 g, 0,69 mmol) en DMF (5 mL) usando dicianozinc (0,10 g, 0,83 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,16 g, 0,14 mmol) y calentando a 100 °C en un baño de aceite durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con EtOAc en hexanos desde 0 hasta 60%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetato de metilo (**239a**) (0,3 g, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); MS (ES-): 525,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetato de metilo (**239b**)

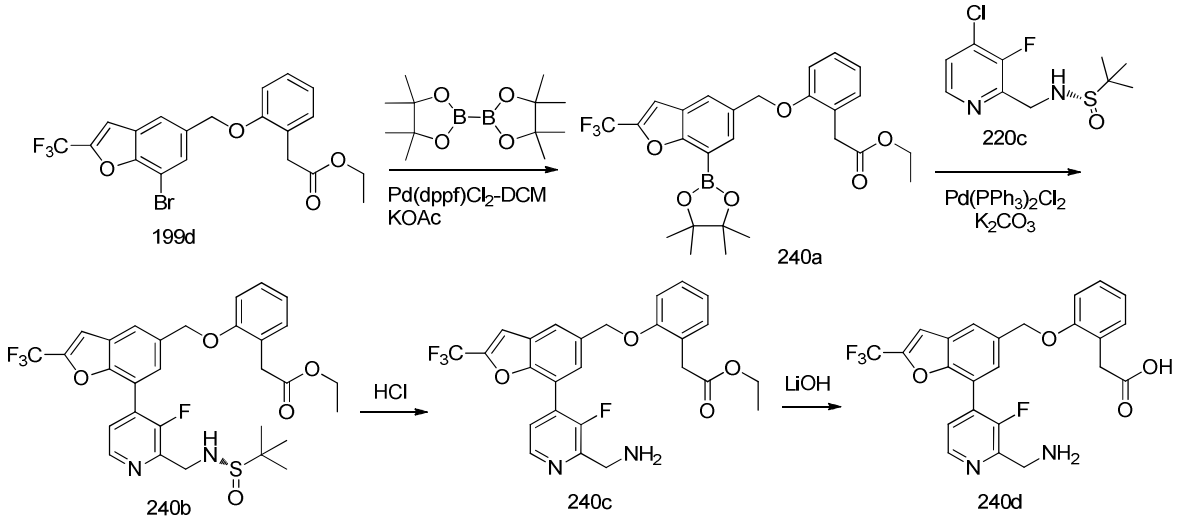
Se preparó el compuesto **239b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetato de metilo (**239a**) (0,3 g, 0,57 mmol) en DCM (8 mL) usando

TFA (0,88 mL, 11,39 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con MeOH en DCM entre 0-100%), el compuesto **(239b)** (0,24 g, 100 % de rendimiento) como una cera traslúcida. Esta muestra se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetato de metilo (**239b**) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 3H), 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,80 (dt, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 3,6, 1,5 Hz, 2H), 7,64 – 7,49 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); MS (ES+): 427,0 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acético (**239c**)

Se preparó el compuesto **239c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetato de metilo (**239b**) (0,2 g, 0,37 mmol) en THF/metanol (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,16 g, 3,70 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acético (**239c**) (0,10 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 3H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,66 (s, 2H).; MS (ES^+) 413,2 (M+1), MS (ES-) 411,2 (M-1).

Esquema-240



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**240d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240a**)

Se preparó el compuesto **240a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**199d**) (316 mg, 0,691 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (266 mg, 1,047 mmol), acetato de potasio (217 mg, 2,211 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (72 mg, 0,088 mmol) en dioxano anhidro (6 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240a**) (326 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,17 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,17.

Paso-2: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240b**)

Se preparó el compuesto **240b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240a**) (326 mg, 0,646 mmol) en dioxano (5 mL) usando (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-

sulfinamida (**220c**) (230 mg, 0,869 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (73 mg, 0,104 mmol) y una solución de K_2CO_3 (309 mg, 2,236 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA/DCM entre 0-80%], (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240b**) (392 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 607,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240c**)

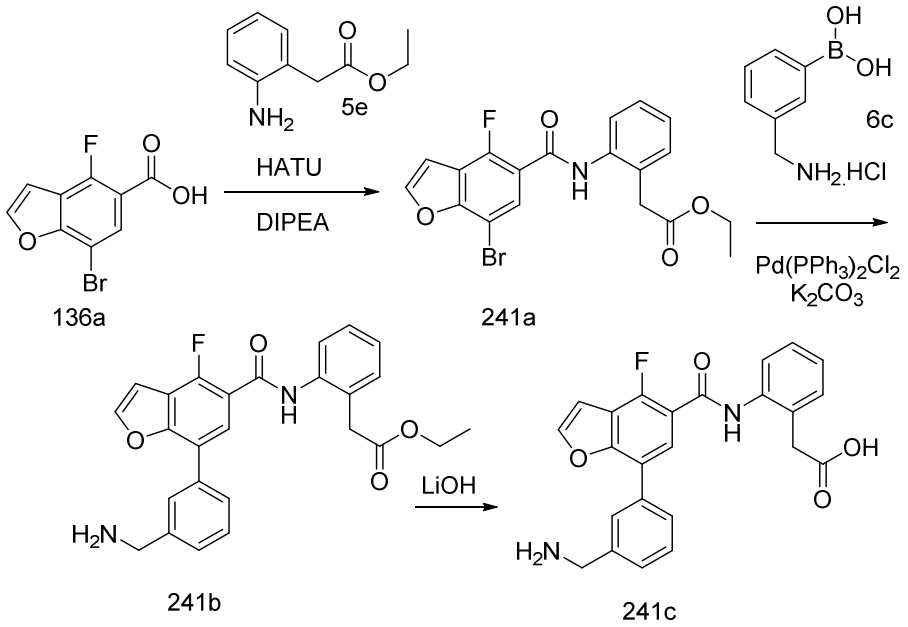
Se preparó el compuesto **240c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-220 a partir de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240b**) (392 mg, 0,65 mmol) en metanol (8 mL) usando ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0,5 mL, 2 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, sal de HCl de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240c**) (324 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Se obtuvo una muestra analítica por purificación adicional usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar la sal de HCl del compuesto **240c** como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (q, J = 6,1, 5,6 Hz, 4H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,87 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,44, -128,97. MS (ES+): 503,2 (M+1); MS(ES-): 501,2 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**240d**)

Se preparó el compuesto **240d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**240c**) (230 mg, 0,458 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (121 mg, 2,88 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**240d**) (63 mg, 29,0 % de rendimiento)

como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, J = 11,0, 5,4 Hz, 4H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -63,46, -128,80. MS (ES+): 475,2 (M+1); MS (ES-): 473,2 (M-1).

Esquema-241



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**241c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241a**)

Se preparó el compuesto **241a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxílico (**136a**) (380 mg, 1,467 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (334 mg, 1,864 mmol), DIPEA (1,3 mL, 7,46 mmol) y HATU (891 mg, 2,343 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-50%), 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241a**) (608 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,06 (qd, J = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,16 (dt, J = 14,2, 7,1 Hz, 3H).

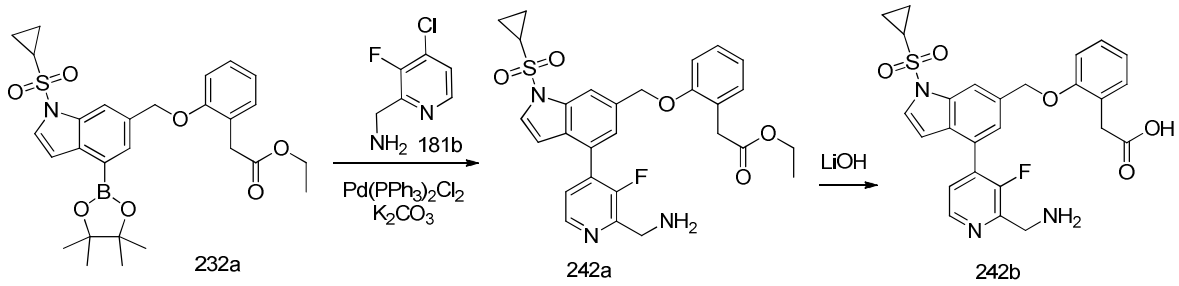
Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241b**)

Se preparó el compuesto **241b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241a**) (125 mg, 0,297 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (71 mg, 0,379 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (35 mg, 0,050 mmol) y una solución de K_2CO_3 (148 mg, 1,071 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM, entre 0-80%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241b**) (94 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dq, J = 16,2, 8,0 Hz, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 4,03 (qd, J = 7,1, 2,8 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,55. MS (ES+): 447,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**241c**)

Se preparó el compuesto **241c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241b**) (92 mg, 0,206 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (52 mg, 1,24 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**241c**) (43 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 5,7, 3,8 Hz, 3H), 7,32 – 7,21 (m, 3H), 7,15 (td, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,67 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,62. MS (ES+): 419,0 (M+1); MS (ES-): 417,9 (M-1). pureza HPLC 99,53%.

Esquema-242



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**242b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**242a**)

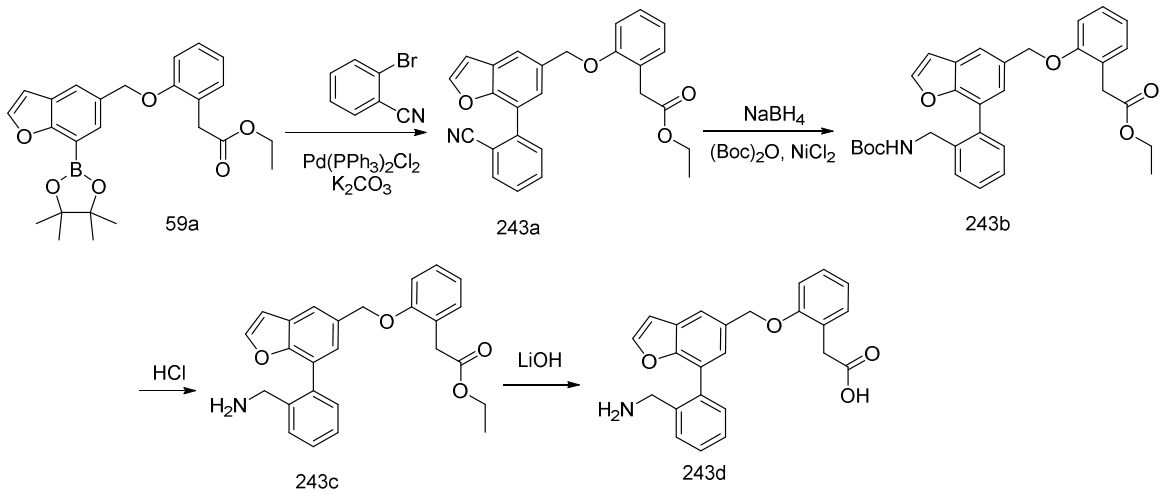
Se preparó el compuesto **242a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((1-(ciclopropilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**232a**) (0,33 g, 0,61 mmol) en dioxano (5 mL) usando (4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanamina (**181b**) (0,15 g, 0,92 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,06 g, 0,09 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,211 g, 1,53 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**242a**) (0,11 g, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 538,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**242b**)

Se preparó el compuesto **242b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**242a**) (0,11 g, 0,21 mmol) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando hidróxido de litio hidratado (0,09 g, 2,05 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl *de* ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**242b**) (0,01 g, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,16 (s,

1H), 7,78 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,25 – 3,07 (m, 1H), 1,35 – 1,06 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 510,9 (M+1), MS (ES-): 508,9 (M-1). pureza HPLC: 96,58 %.

Esquema-243



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**243d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243a**)

Se preparó el compuesto **243a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (500 mg, 1,146 mmol) en dioxano (2 mL) usando 2-bromobenzonitrilo (229 mg, 1,261 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0,115 mmol) y una solución de K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-15%), 2-(2-((7-(2-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243a**) (293 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite espeso magenta claro. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 4H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 412 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243b**)

Se preparó el compuesto **243b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-236 a partir de 2-(2-((7-(2-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243a**) (0,28 g, 0,681 mmol) en metanol (10 mL) usando anhídrido Boc (0,297 g, 1,361 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,016 g, 0,068 mmol), borohidruro de sodio (0,180 g, 4,76 mmol) y N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,147 mL, 1,361 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna, 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243b**).

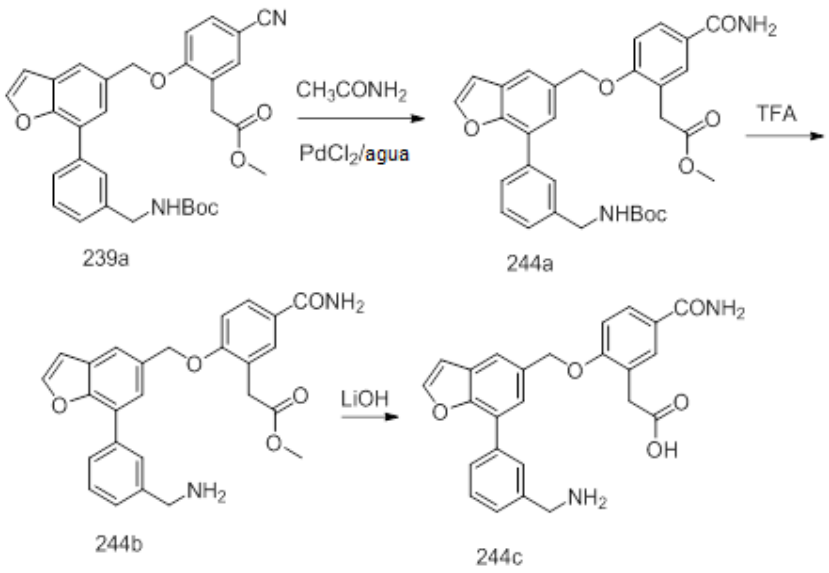
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243c**)

Se preparó el compuesto **243c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-220 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243b**) (del paso-2) en metanol (8 mL) usando ácido clorhídrico (1,5 M en metanol, 24,95 mL, 37,4 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna, 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243c**) como un aceite espeso traslúcido incoloro.

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**243d**)

Se preparó el compuesto **243d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**243c**) (del paso-3) en MeOH (2 mL), THF (1 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,143 g, 3,40 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**243d**) (75 mg, 28 % de rendimiento en 3 pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,43 (m, 3H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,59 (s, 2H). pureza HPLC: 98,7%; MS (ES+): 388 (M+1); MS (ES-): 386 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}NO_4$•HCl•1,5H_2O: C, 63,93; H, 5,59; N, 3,11; Cl, 7,86; Encontrado: C, 64,11; H, 5,33; N, 3,11; Cl, 8,06.

Esquema-244



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acético (**244c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetato de metilo (**244a**)

Se preparó el compuesto **244a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-238 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-cianofenil)acetato de metilo (**239a**) (0,32 g, 0,61 mmol) usando acetamida (0,22 g, 3,65 mmol), cloruro de paladio(II) (0,02 g, 0,09 mmol) en THF (4 mL) y agua (0,4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 100%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetato de metilo (**244a**) (0,18 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 543,0 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetato de metilo (**244b**)

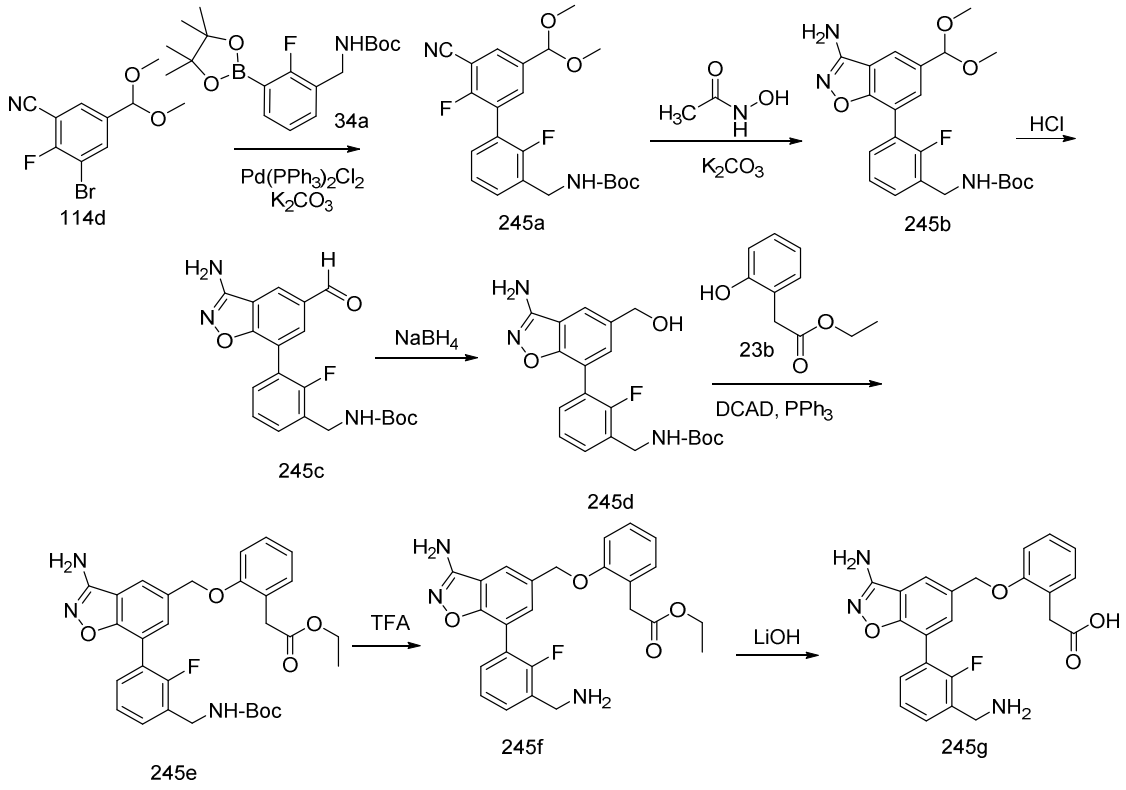
Se preparó el compuesto **244b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetato de metilo (**244a**) (0,18 g, 0,33 mmol) en DCM (6 mL) usando TFA (0,51 mL, 6,61 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetato de metilo (**244b**) (0,12 g, 82 % de rendimiento) como una cera blanca; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (s, 4H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz,

1H), 7,91 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 3H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); MS (ES+): 445,1 (M+1), MS (ES-): 443,0 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acético (**244c**)

Se preparó el compuesto **244c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acetato de metilo (**244b**) (0,11 g, 0,25 mmol) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,10 g, 2,48 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (EZ-PREP, columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%), ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-carbamoilfenil)acético (**244c**) (0,06 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 4H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 431,0 (M+1), MS (ES-): 429,0 (M-1). Pureza HPLC: 99,75 %.

Esquema-245



Preparación de ácido 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**245g**)

Paso-1: Preparación de ((3'-ciano-5'-(dimetoximetil)-2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**245a**)

Se preparó el compuesto **245a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 3-bromo-5-(dimetoximetil)-2-fluorobenzonitrilo (**114d**) (600 mg, 2,189 mmol) en dioxano (30 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (1153 mg, 3,28 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (307 mg, 0,438 mmol) y una solución de K_2CO_3 (908 mg, 6,57 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)], ((3'-ciano-5'-(dimetoximetil)-2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**245a**) (549 mg, 60%) como una goma color amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (ddd, J = 5,9, 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,28 (m, 4H), 5,55 – 5,42 (m, 1H), 4,24 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,59 (d, J = 17,5 Hz), -121,69 (d, J = 17,5 Hz); MS (ES+): 441,20 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 3-(3-amino-5-(dimetoximetil)benzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245b**)

Se preparó el compuesto **245b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-114 a partir de ((3'-ciano-5'-(dimetoximetil)-2,2'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**245a**) (535 mg, 1,279 mmol) en DMF (15 mL) usando N-hidroxiacetamida (297 mg, 3,84 mmol), carbonato de potasio (530 mg, 3,84 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 3-(3-amino-5-(dimetoximetil)benzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245b**) (382 mg, 69%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,27 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,39; MS (ES+): 432,20 (M+1) & 454,20 (M + Na); MS (ES-): 430,20 (M - 1).

Paso-3: Preparación de 3-(3-amino-5-formilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245c**)

Se preparó el compuesto **245c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-114 a partir de 3-(3-amino-5-(dimetoximetil)benzo[d]isoxazol-7-il)-2-

fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245b**) (300 mg, 0,695 mmol) en THF (12 mL) usando cloruro de hidrógeno concentrado (0,145 mL, 1,738 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 3-(3-amino-5-formilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245c**) (267 mg) como un sólido blanco, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 408,10 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 3-(3-amino-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245d**)

Se preparó el compuesto **245d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-114 a partir de 3-(3-amino-5-formilbenzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245c**) (264 mg, 0,685 mmol) en THF (20 mL) usando borohidruro de sodio (52 mg, 1,370 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 3-(3-amino-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245d**) (179 mg, 68% en 2 pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 – 7,83 (m, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 3H), 7,42 – 7,26 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 5,37 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,17; MS (ES+): 388,20 (M+1) & 410,10 (M+Na).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((3-amino-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245e**)

Se preparó el compuesto **245e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(3-amino-5-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-7-il)-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (**245d**) (170 mg, 0,439 mmol) en DCM (12 mL) y THF (12 mL) usando trifenilfosfina (173 mg, 0,658 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (198 mg, 1,097 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 242 mg, 0,658 mmol) en DCM (12 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((3-amino-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245e**) (240 mg, 100%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 – 7,17 (m, 6H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,90; MS (ES+): 550,20 (M+1) & 572,30 (M+Na).

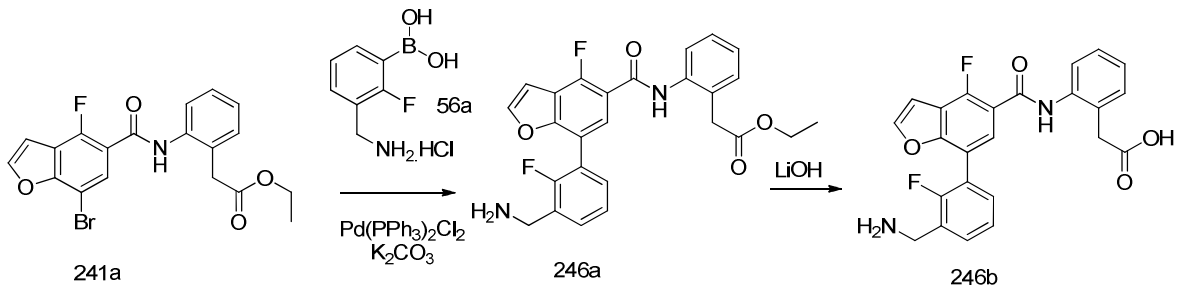
Paso-6: Preparación de 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245f**)

Se preparó el compuesto **245f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((3-amino-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245e**) (220 mg, 0,400 mmol) en DCM (12 mL) usando TFA (0,308 mL, 4,00 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/DMA 80 (1:0 hasta 3:1)], 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245f**) (125 mg, 70%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 450,20 (M+1) & 472,20 (M+Na).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**245g**)

Se preparó el compuesto **245g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**245f**) (85 mg, 0,189 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (81 mg, 1,891 mmol) en agua (6 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((3-amino-7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**245g**) (54 mg, 68%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 3H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,35; MS (ES+): 422,0 (M+1); MS (ES-): 419,90 (M-1).

Esquema-246



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**246b**)

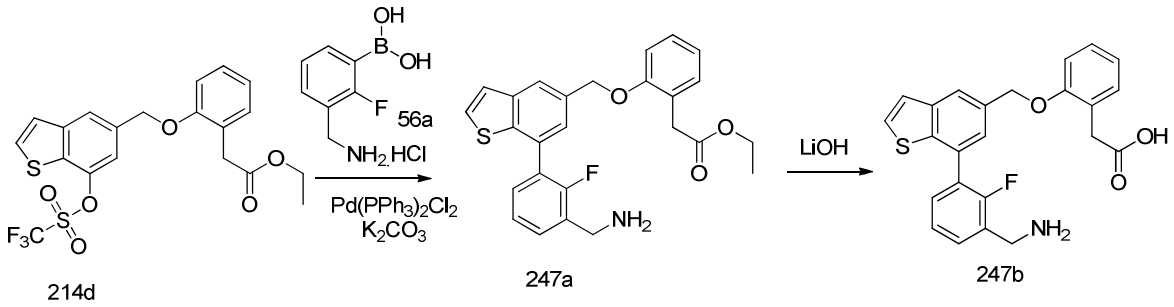
Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**246a**)

Se preparó el compuesto **246a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241a**) (125 mg, 0,297 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (92 mg, 0,451 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (42 mg, 0,060 mmol) y una solución de K_2CO_3 (131 mg, 0,948 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM, entre 0-50%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**246a**) (138 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 465,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**246b**)

Se preparó el compuesto **246b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1, a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**246a**) (132 mg, 0,284 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (66 mg, 1,57 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**246b**) (48 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1H), 9,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 3H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,62 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 3H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,65 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,44, -118,68. MS (ES+): 437,0 (M+1); MS(ES-): 434,9 (M-1). pureza HPLC 98,76%.

Esquema-247



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**247b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**247a**)

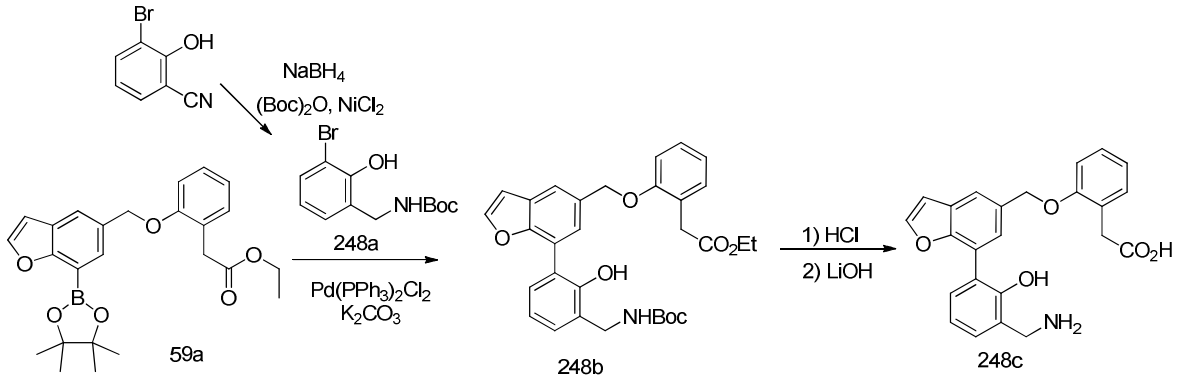
Se preparó el compuesto **247a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214d**) (104 mg, 0,219 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (54,0 mg, 0,263 mmol) una solución de K_2CO_3 (91 mg, 0,658 mmol) en agua (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15 mg, 0,022 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**247a**) como un aceite amarillo pálido traslúcido; MS (ES+): 450 (M+1); 472 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**247b**)

Se preparó el compuesto **247b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**247a**) (del paso precedente) en THF (1 mL) y MeOH (2 mL) usando una solución de $LiOH \bullet H_2O$ (28 mg, 0,658 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**247b**) (53 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,77 (q, J = 5,6, 5,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 9,6, 5,1 Hz, 2H), 7,49 (q, J = 5,6, 5,0 Hz, 1H), 7,37 (q, J = 7,1, 6,3 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 5,5 Hz, 2H). MS (ES+): 422 (M+1); (ES-): 420 (M-1); Análisis calculado para

$C_{24}H_{20}FNO_3S \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 60,56; H, 4,87; Cl, 7,45; N, 2,94; Encontrado: C, 60,24; H, 4,81; Cl: 7,68; N: 2,98.

Esquema-248



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**248c**)

Paso-1: Preparación de 3-bromo-2-hidroxibencilcarbamato de *tert*-butilo (**248a**)

Se preparó el compuesto **248a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-236 a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (500 mg, 2,53 mmol; CAS# 13073-28-4) en metanol (10 mL) usando anhídrido Boc (1102 mg, 5,05 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (60 mg, 0,253 mmol), borohidruro de sodio (669 mg, 17,68 mmol) y N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,147 mL, 1,361 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 0-15% de EtOAc en hexano), 3-bromo-2-hidroxibencilcarbamato de *tert*-butilo (**248a**) (541 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite espeso traslúcido incoloro; MS (ES-): 300 (M-1).

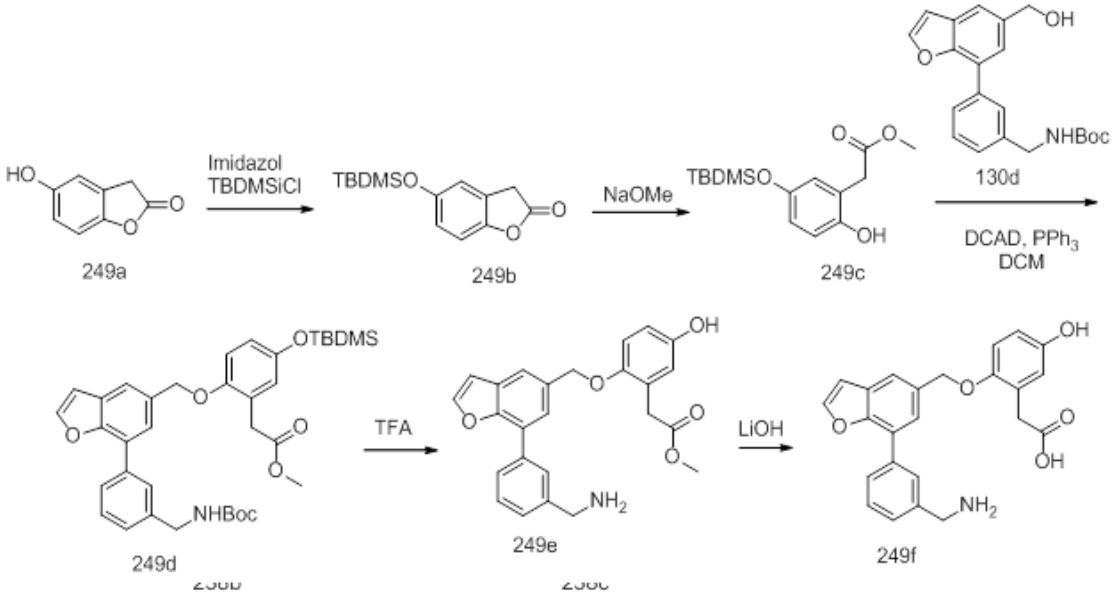
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**248b**)

Se preparó el compuesto **248b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (918 mg, 2,104 mmol) en dioxano (4 mL) usando 3-bromo-2-hidroxibencilcarbamato de *tert*-butilo (**248a**) (763 mg, 2,52 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (148 mg, 0,210 mmol) y una solución de K_2CO_3 (872 mg, 6,31 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 0-20% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**248b**) como un aceite amarillo pálido traslúcido; MS (ES+) 554 (M+Na), (ES-): 530 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**248c**)

Una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**248b**) (del paso-2) en HCl en MeOH 1,5 M (21,04 mL, 42,1 mmol) se calentó a 60 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 0-10% de MeOH en DCM) para dar 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo como un aceite espeso traslúcido incoloro. El aceite y LiOH•H_2O (353 mg, 8,42 mmol) se suspendieron en MeOH (2 mL), THF (1 mL) y agua (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución luego se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl) para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-hidroxifenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**248c**) (183 mg, 22 % de rendimiento en 2 pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 4H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,58 (s, 2H). pureza HPLC: 98,1%; MS (ES+): 404 (M+1).

Esquema-249



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acético (**249f**)

Paso-1: Preparación de 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2(3H)-ona (**249b**)

A una solución de 5-hidroxibenzofuran-2(3H)-ona (**249a**) (1 g, 6,66 mmol; CAS# 2688-48-4) en DMF (10 mL) se agregó 1H-imidazol (0,45 g, 6,66 mmol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (1,21 g, 7,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%] para dar 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2(3H)-ona (**249b**) (1,13 g, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,05 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,88 (q, J = 0,9 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,17 (s, 6H); MS (ES-): 263,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)acetato de metilo (**249c**)

A una solución de 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzofuran-2(3H)-ona (**249b**) (0,5 g, 1,89 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó metanolato de sodio (0,11 g, 2,08 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 6 usando AcOH. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%] para dar 2-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)acetato de metilo (**249c**) (0,31 g, 55 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 6,68 – 6,59 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H); MS (ES+): 297,2 (M+1), MS (ES-): 295,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetato de metilo (**249d**)

Se preparó el compuesto **249d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (0,28 g, 0,78 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,27 g, 1,01 mmol), 2-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)acetato de metilo (**249c**) (0,3 g, 1,01 mmol) y azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (0,37 g, 1,01 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexanos entre 0-30%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetato de metilo (**249d**) (0,24 g, 49 % de rendimiento) como un sólido amorfo parduzco; MS (ES-): 530,8 (M-Boc-1).

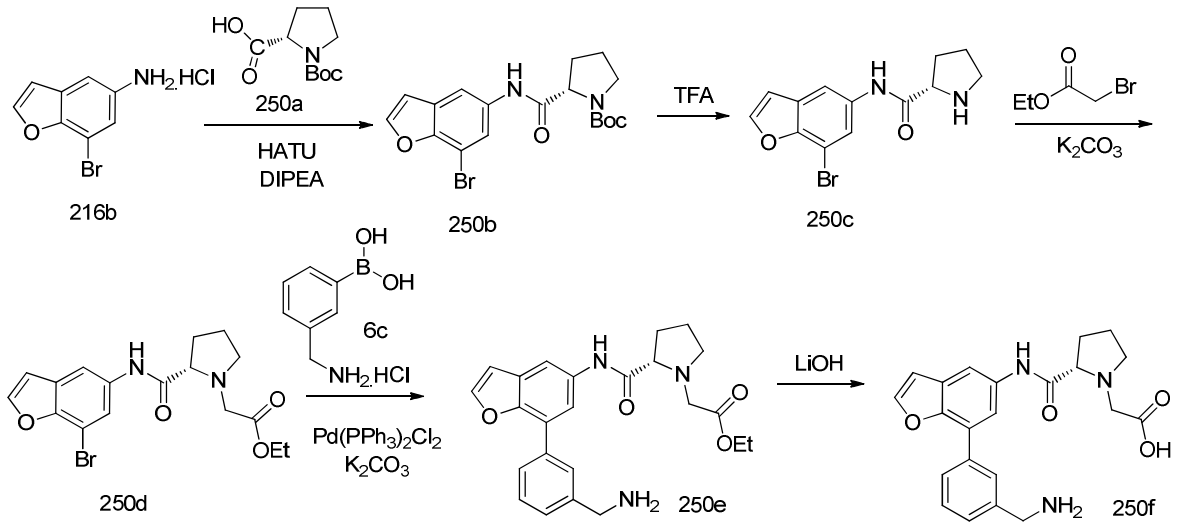
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetato de metilo (**249e**)

Se preparó el compuesto **249e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acetato de metilo (**249d**) (0,24 g, 0,38 mmol) en DCM (6 mL) usando TFA (0,59 mL, 7,60 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetato de metilo (**249e**) (0,13 g, 82 % de rendimiento) como una cera blanca; MS (ES+): 418,1 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acético (**249f**)

Se preparó el compuesto **249f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acetato de metilo (**249e**) (0,13 g, 0,31 mmol) en THF/metanol (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,13 g, 3,11 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-hidroxifenil)acético (**249f**) (0,01 g, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,09 (dd, J = 4,2, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 404,0 (M+1), MS (ES-): 402,0 (M-1). Pureza HPLC: 97,78 %.

Esquema-250



Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acético (**250f**)

Paso-1: Preparación de *(S)*- 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**250b**)

Se preparó el compuesto **250b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de clorhidrato de 7-bromobenzofuran-5-amina (**216b**) (450 mg, 1,811 mmol) usando ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (**250a**) (487 mg, 2,264 mmol), DIPEA (1,262 mL, 7,24 mmol) y HATU (1033 mg, 2,72 mmol) en DMF (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], *(S)*- 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**250b**) (687 mg, 93%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 1H), 7,84 –7,78 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 1H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,31 – 2,10 (m, 1H), 1,97 –1,74 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (s, 6H); MS (ES-): 407,1 & 409,10 (M-1).

Paso-2: Preparación de (S)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirrolidin-2-carboxamida (**250c**)

Se preparó el compuesto **250c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de *(S)*- 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**250b**) (650 mg, 1,588 mmol) en DCM (25 mL) usando TFA (1,224 mL, 15,88 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (S)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirrolidin-2-carboxamida (**250c**) como una goma marrón, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 308,95 & 310,90 (M + 1).

Paso-3: Preparación de (S)- 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**250d**)

A una solución de (S)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirrolidin-2-carboxamida (**250c**) (491 mg, 1,588 mmol) en DMF (12 mL) se agregó a temperatura ambiente carbonato de potasio (1097 mg, 7,94 mmol), 2-bromoacetato de etilo (0,264 mL, 2,382 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (110 mL), se lavó con agua (60 mL), salmuera (60 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)] para dar (S)- 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**250d**) (466 mg, 74% en 2 pasos) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 – 3,42 (m, 3H), 3,25 –3,10 (m, 1H), 2,68 (td, J = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 2,25 – 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,65 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 394,90 & 396,95 (M+1).

Paso-4: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**250e**)

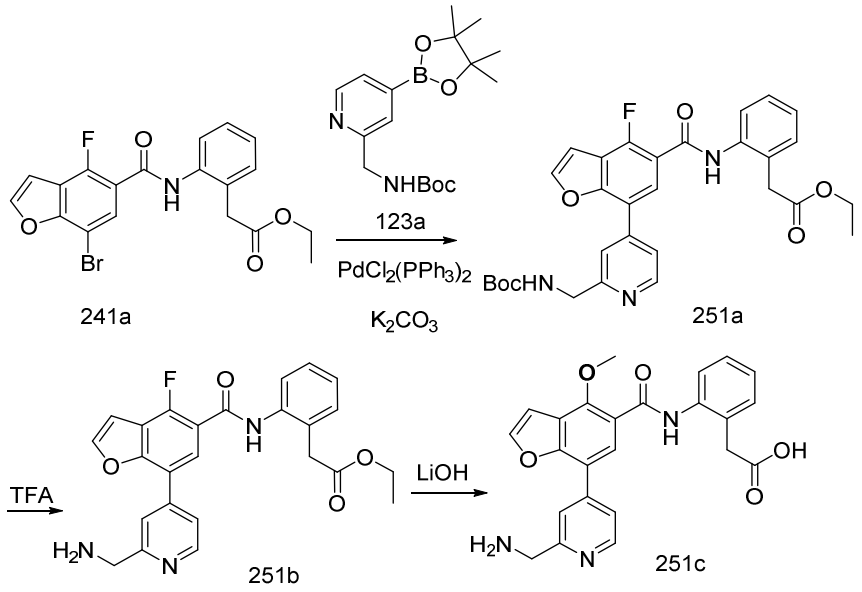
Se preparó el compuesto **250e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de (S)- 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**250d**) (460 mg, 1,164 mmol) en dioxano (16 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (327 mg, 1,746 mmol), una solución de K_2CO_3 (483 mg, 3,49 mmol) en agua (1,6 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (163 mg, 0,233 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con (1:0 hasta 9:1) MeOH en DCM], (S)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**250e**) (321 mg, 65%) como una goma color marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,75 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,51 – 7,36 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 – 3,44 (m, 3H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 2,69 (td, J = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 2,29 – 1,63 (m, 4H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 422,00 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acético (**250f**)

Se preparó el compuesto **250f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de (S)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-

il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**250e**) (300 mg, 0,712 mmol) en THF/metanol (15 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (183 mg, 4,27 mmol) en agua (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido (S)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acético (**250f**) (248 mg, 89%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,18 (s, 1H), 8,58 (s, 3H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,49 (bs, 1H), 4,40 – 4,03 (m, 4H), 3,69 (bs, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 3H), 2,00 – 1,86 (m, 1H); MS (ES+): 394,00 (M+1).

Esquema-251



Preparación de ácido 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**251c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**251a**)

Se preparó el compuesto **251a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241a**) (153 mg, 0,364 mmol) en dioxano (5 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (241 mg, 0,721 mmol), una solución de K_2CO_3 (159 mg, 1,150 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (42 mg, 0,060 mmol) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con hexanos en acetato de etilo entre 30-100%], 2-(2-(7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**251a**) (182 mg, 91 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS (ES+): 548,0 (M+1).

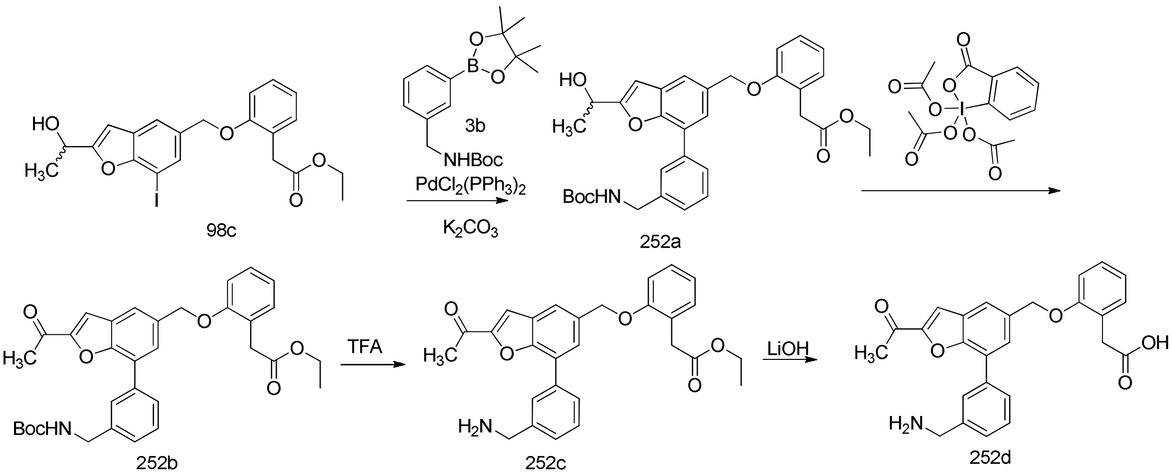
Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**251b**)

Se preparó el compuesto **251b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**251a**) (180 mg, 0,329 mmol) en DCM (8 mL) usando TFA (0,3 mL, 3,89 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-100%), 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**251b**) (109 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 4,06 – 4,02 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,22 – 1,13 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117,94. MS (ES+): 448,0 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**251c**)

Se preparó el compuesto **251c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**251b**) (107 mg, 0,239 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (86 mg, 2,05 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-(7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**251c**) (75 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,97 – 8,58 (m, 4H), 8,36 – 8,18 (m, 3H), 8,12 (dd, J = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 – 7,06 (m, 1H), 4,36 (d, J = 8,6 Hz, 5H), 3,75 (s, 2H); MS (ES+): 432,0 (M+1); MS (ES-): 430,0 (M-1).

Esquema-252



Preparación de ácido 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**252d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252a**)

Se preparó el compuesto **252a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(1-hidroxietil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98c**) (1,5 g, 3,12 mmol) en dioxano (40 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (1,732 g, 4,68 mmol), una solución de K_2CO_3 (1,295 g, 9,37 mmol) en agua (4 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,438 g, 0,625 mmol) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos en acetato de (1:0 hasta 2:1)], etilo 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252a**) (1,115 g) como una goma amarilla MS (ES+): 582,00 (M + Na);

Paso-2: Preparación de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252b**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-hidroxietil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252a**) (500 mg, 0,893 mmol) en DCM (10 mL) se agregó a temperatura ambiente periodinano Dess-Martin (798 mg, 1,787 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ 1 M (50 mL), agua (50 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)] para dar 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo

(**252b**) (490 mg, 63% en 2 pasos) como una goma marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 3H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

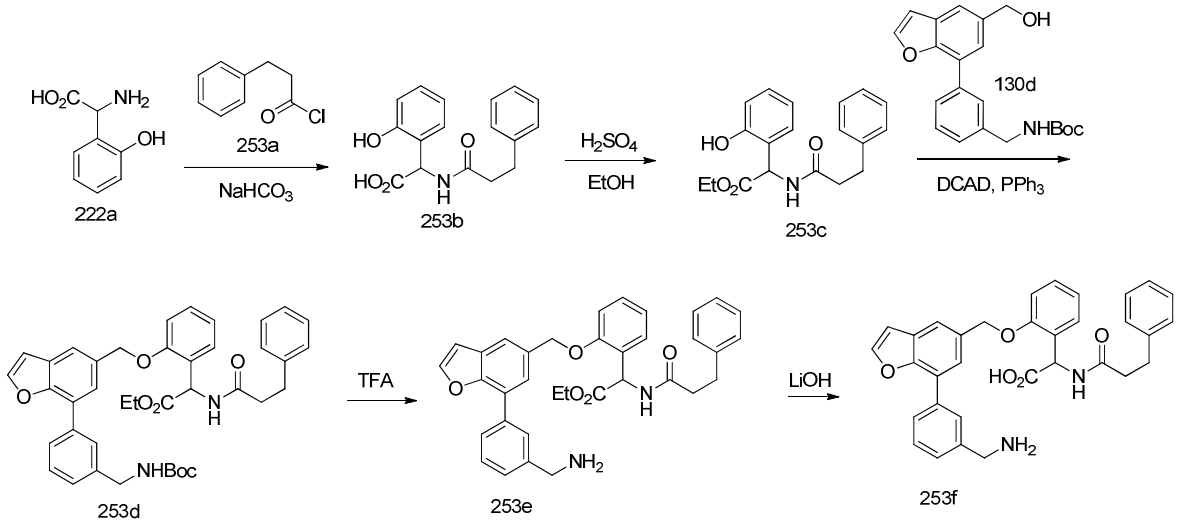
Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252c**)

Se preparó el compuesto **252c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252b**) (470 mg, 0,843 mmol) en DCM (25 mL) usando TFA (0,649 mL, 8,43 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252c**) (445 mg) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,28 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,57 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 458,00 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**252d**)

Se preparó el compuesto **252d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252c**) (400 mg, 0,874 mmol) en MeOH/THF (16 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (225 mg, 5,25 mmol) en agua (16 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((2-acetil-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**252d**) (51 mg, 16% en 2 pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,21 (s, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,05 – 8,01 (m, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,56 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). MS (ES+): 430,0 (M+1).

Esquema-253



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acético (**253f**)

Paso-1: Preparación de ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acético (**253b**)

A una solución agitada de ácido 2-amino-2-(2-hidroxifenil)acético (**222a**) (1 g, 5,98 mmol) y bicarbonato de sodio (2,010 g, 23,93 mmol) en agua (20 mL)/THF (10 mL) a 0 °C se agregó una solución de cloruro de 3-fenilpropanoilo (**253a**) (3,03 g, 17,95 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 12 h y se concentró al vacío para eliminar el THF. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 N hasta pH 4 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó y se concentró al vacío para dar ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acético (**253b**) (2,03 g, 113 % de rendimiento) como un jarabe espeso. El material crudo se usó sin modificaciones en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ES+): 322,00 (M+Na), (ES-): 299,00 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253c**)

Se preparó el compuesto **253c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-222 a partir de ácido 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acético (**253b**) (2,5 g, 8,35 mmol) en etanol (30 mL) usando ácido sulfúrico (1,113 mL, 20,88 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253c**) (345 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,07 (m, 7H), 6,91 - 6,72 (m, 2H), 5,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 2,80 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 328,00 (M+1), (ES-): 326,00(M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253d**)

Se preparó el compuesto **253d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del Esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (300 mg, 0,849 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (256 mg, 0,976 mmol), 2-(2-hidroxifenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253c**) (320 mg, 0,976 mmol) y una solución de azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo) (DCAD, 374 mg, 1,019 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253d**) (365 mg, 0,551 mmol, 64,9 % de rendimiento) como una espuma blanca; MS (ES+): 563,00 (M+1-Boc).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253e**)

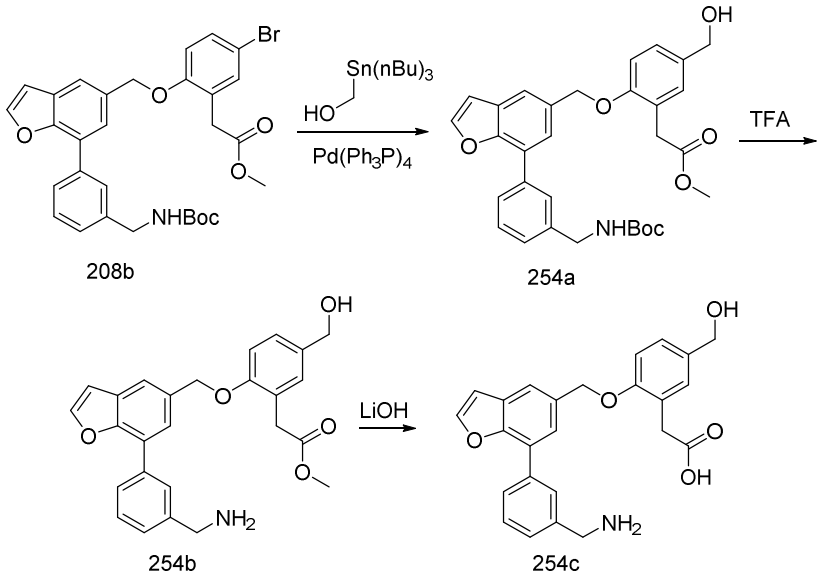
Se preparó el compuesto **253e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253d**) (350 mg, 0,528 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,407 mL, 5,28 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 25 g, eluyendo con DMA 80 en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253e**) (160 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,27 (m, 3H), 7,26 – 7,07 (m, 7H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 5,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,02 – 3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,77 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 563,25(M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acético (**253f**)

Se preparó el compuesto **253f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acetato de etilo (**253e**) (160 mg, 0,284 mmol) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (21 mg, 0,85 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-

100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(3-fenilpropanamido)acético (**253f**) (100 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (dt, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 6H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,82 – 2,66 (m, 2H), 2,54 – 2,39 (m, 2H); MS (ES+): 535,2 (M+1), (ES-): 533,10 (M-1).

Esquema-254



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acético (**254c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (**254a**)

Se preparó el compuesto **254a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del Esquema-236 a partir de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**) (0,1 g, 0,17 mmol) en DMF (4 mL) usando (tributilestanil)metanol (0,08 g, 0,26 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,04 g, 0,03 mmol) y calentando a 80 °C en un baño de aceite durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con MeOH en DCM desde 0 hasta 60%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (**254a**) (0,04 g, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 554,2 (M+Na). MS (ES-): 530,2 (M-1).

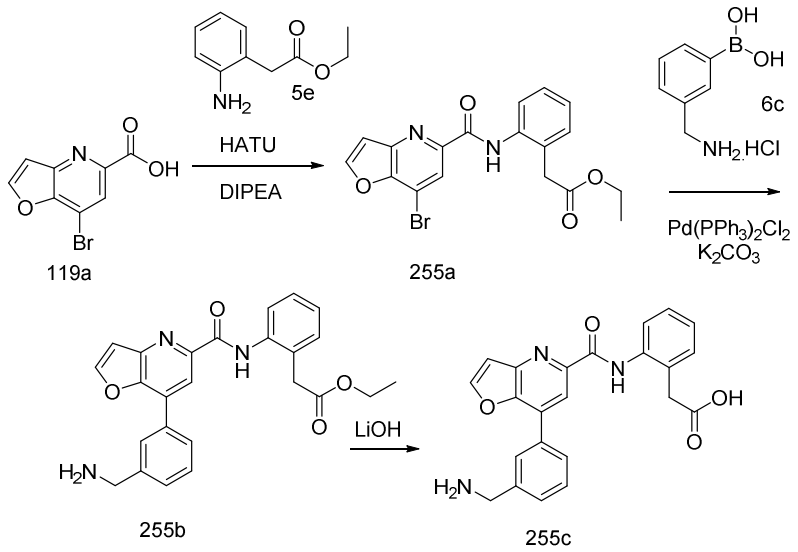
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (**254b**)

Se preparó el compuesto **254b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (**254a**) (0,04 g, 0,07 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,10 mL, 1,35 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (**254b**) (0,03 g, 99 % de rendimiento) como una cera traslúcida, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acético (**254c**)

Se preparó el compuesto **254c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acetato de metilo (**254b**) (0,03 g, 0,07 mmol) en THF/metanol (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,02 g, 0,54 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(hidroximetil)fenil)acético (**254c**) (0,004 g, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,12 – 4,99 (m, 1H), 4,40 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 418,1 (M+1); MS (ES-): 416,0 (M-1).

Esquema-255



Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acético (**255c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**255a**)

Se preparó el compuesto **255a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del Esquema-1 a partir de ácido 7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-carboxílico (**119a**) (223 mg, 0,921 mmol) en DMF (6 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**5e**) (246 mg, 1,373 mmol), DIPEA (0,65 mL, 3,73 mmol) y HATU (546 mg, 1,436 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-50%), 2-(2-(7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**255a**) (322 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 3H), 7,22 (td, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 402,9 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**255b**)

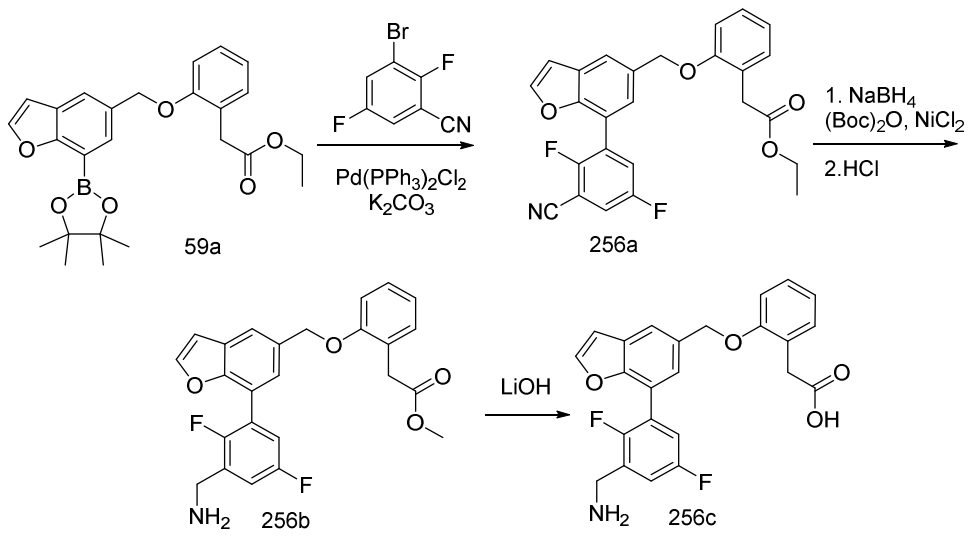
Se preparó el compuesto **255b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-bromofuro[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**255a**) (120 mg, 0,298 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (73 mg, 0,390 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (40 mg, 0,057 mmol) y una solución de K_2CO_3 (137 mg, 0,991 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna

[gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM, entre 0-80%], 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**255b**) (47 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 430,0 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acético (**255c**)

Se preparó el compuesto **255c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**255b**) (46 mg, 0,107 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (42 mg, 1,0 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamido)fenil)acético (**255c**) (24 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,77 – 8,43 (m, 4H), 8,36 (s, 1H), 8,19 – 7,98 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,49 (m, 2H), 7,42 – 7,20 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H). MS (ES+): 402,0 (M+1); MS(ES-): 400,0 (M-1).

Esquema-256



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**256c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-ciano-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**256a**)

Se preparó el compuesto **256a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (500 mg, 1,146 mmol) en dioxano (2 mL) usando 3-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo (250 mg, 1,146 mmol; CAS# 1638487-41-8), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0,115 mmol) y una solución de K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-15%), 2-(2-((7-(3-ciano-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**256a**) (0,26 g, 51 % de rendimiento) como un aceite espeso traslúcido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 - 8,09 (m, 2H), 8,03 (ddd, J = 8,9, 5,7, 3,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,9 (M+1).

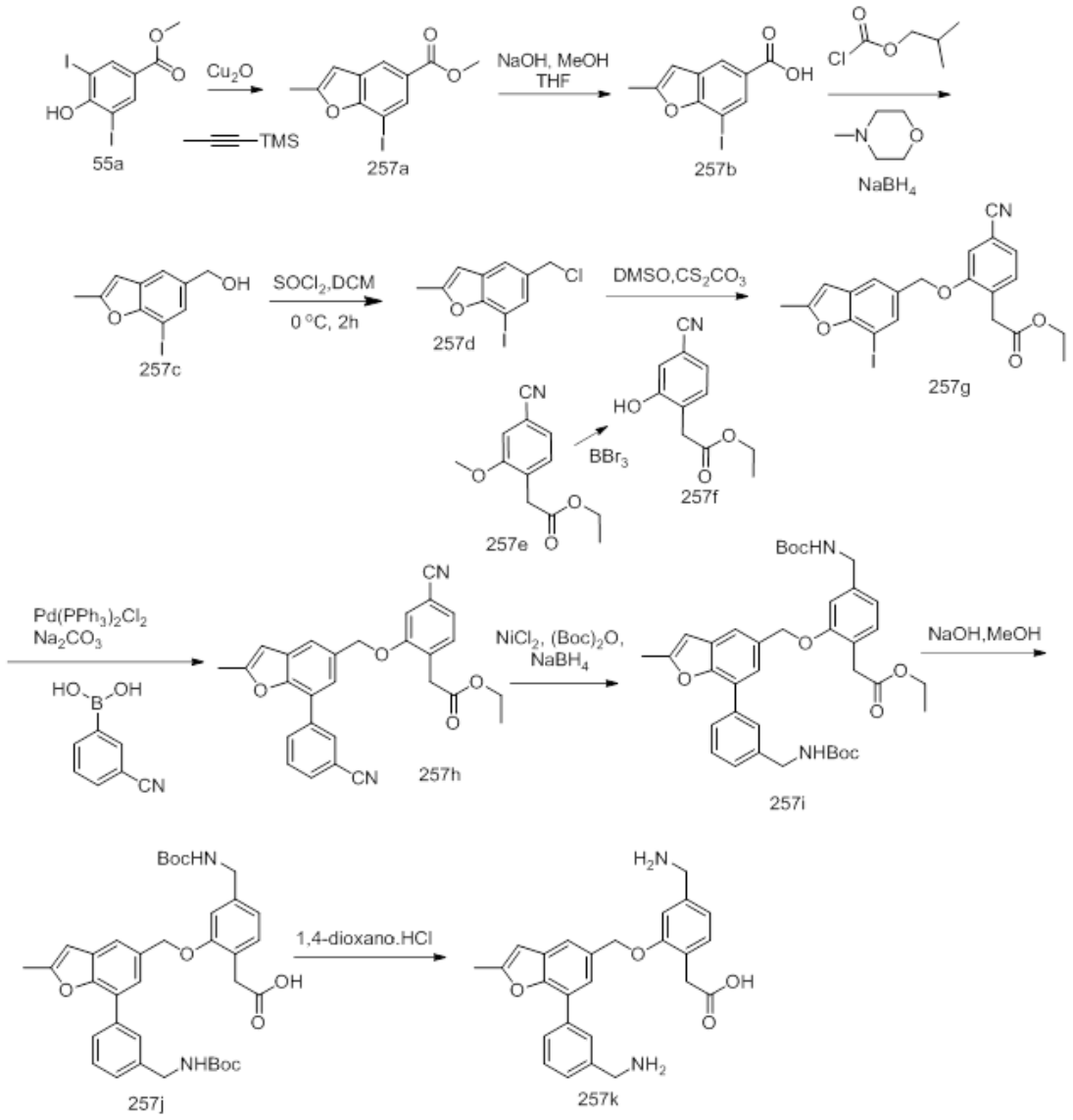
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**256b**)

A una mezcla de 2-(2-((7-(3-ciano-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**256a**) (0,26 g, 0,581 mmol), anhídrido Boc (0,254 g, 1,162 mmol) y $NiCl_2 \bullet 6H_2O$ (0,014 g, 0,058 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se agregó en porciones $NaBH_4$ (0,154 g, 4,07 mmol). La mezcla negra resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se detuvo con dietilenetriamina (0,126 mL, 1,162 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante otros 15 min. La solución se concentró al vacío para eliminar el MeOH y el residuo obtenido se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 12 g, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano). El producto obtenido se disolvió en HCl en MeOH 2 M (0,212 g, 5,81 mmol), que se preparó en el momento agregando cloruro de acetilo por goteo a MeOH frío a 0 °C. La solución se agitó a 60 °C durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 12 g, eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM) para dar 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**256b**) (0,13 g) como un aceite espeso traslúcido incoloro; MS (ES+): 437,9 (M+1), (ES-): 435,9 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**256c**)

Se preparó el compuesto **256c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del Esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**256b**) (del paso-2) en MeOH (2 mL), THF (1 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,073 g, 1,743 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2,5-difluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**256c**) (12 mg, 5 % de rendimiento para dos pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 3H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 7,0 Hz, 2H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,58 (s, 2H).

Esquema-257



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**257k**)

Paso-1: Preparación de 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**257a**)

Se preparó el compuesto **257a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (3 g, 7,42 mmol) en piridina (30 mL) usando 1-(trimetilsilil)-1-propino (0,83 g, 7,42 mmol) y óxido de cobre(I) (0,53 g, 3,71 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cristalización a partir de *n*-heptano, 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**257a**) (1,1 g, 46%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 – 8,05 (m, 2H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxílico (**257b**)

Se preparó el compuesto **257b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**257a**) (4,0 g, 12,65 mmol) en THF (40 mL) y MeOH (120 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (1015 g, 37,96 mmol) en agua (40 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxílico (**257b**) (3,0 g, 79 %) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 6,86 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**257c**)

Se preparó el compuesto **257c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxílico (**257b**) (3,0 g, 9,93 mmol) usando N-metilmorfolina (1,2 g, 11,91 mmol) en THF (90 mL), cloroformiato de isobutilo (1,62 g, 11,91 mmol) y $NaBH_4$ (1,12 g, 29,79 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en n-heptano), (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**257c**) (1,9 g, 66%) como un jarabe. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).

Paso-4: Preparación de 5-(clorometil)-7-iodo-2-metilbenzofurano (**257d**)

A una solución agitada de (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**257c**) (1,5 g, 5,20 mmol) en DCM (30,0 mL) se agregó a 0 °C $SOCl_2$ (1,23 g, 10,40 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a 0 °C, se volcó sobre solución saturada de $NaHCO_3$ (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x100 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 5-(clorometil)-7-iodo-2-metilbenzofurano (**257d**) (1,5 g, 94%) como un aceite espeso. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,83 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**)

A una solución de 2-(4-ciano-2-metoxifenil)acetato de etilo (**257e**) (1,9 g, 8,67 mmol; CAS# 1261674-45-6) en diclorometano (35 mL) enfriada a - 78°C se agregó tribromuro de boro (3,28 mL, 34,7 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se volcó sobre hielo/agua, se trató con etanol (20 mL) y se concentró al vacío hasta secar. El residuo se trató nuevamente con etanol (20 mL) y se concentró hasta secar. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (2 x 60 mL), salmuera (60 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1)] para dar 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (1,25 g, 70%)

como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257g**)

A una solución agitada de 5-(clorometil)-7-iodo-2-metilbenzofurano (**257d**) (1,5 g, 4,89 mmol) en DMSO (15,0 mL) se agregó a temperatura ambiente 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (1,00 g,4,89 mmol), Cs_2CO_3 (4,87 g ,14,68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se volcó sobre agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc en *n*-heptano) para obtener 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257g**) (0,5 g, 22%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,49 (m, 3H), 7,51 – 7,34 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,48 – 2,47 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-7: Preparación de 2-(4-ciano-2-((7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257h**)

Se preparó el compuesto **257h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257g**) (1 g, 2,1 mmol) en acetonitrilo (50 mL) usando ácido (3-cianofenil)borónico (0,206 g, 1,40 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,221 g, 0,104 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (0,668 g, 6,31 mmol) en agua (5,0 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en *n*-heptano), 2-(4-ciano-2-((7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257h**) (800 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 6,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,3 (M+1).

Paso-8: Preparación de 2-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257i**)

Se preparó el compuesto **257i** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(4-ciano-2-((7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257h**) en metanol (20 mL) usando anhídrido Boc (1,55 g, 7,10 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,21 g, 0,88 mmol) y borohidruro de sodio (0,58 g, 14,2 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en *n*-heptano), 2-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257i**) (0,5 g, 43%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,34 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 – 1,27 (m, 18H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-9: Preparación de ácido 2-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**257j**)

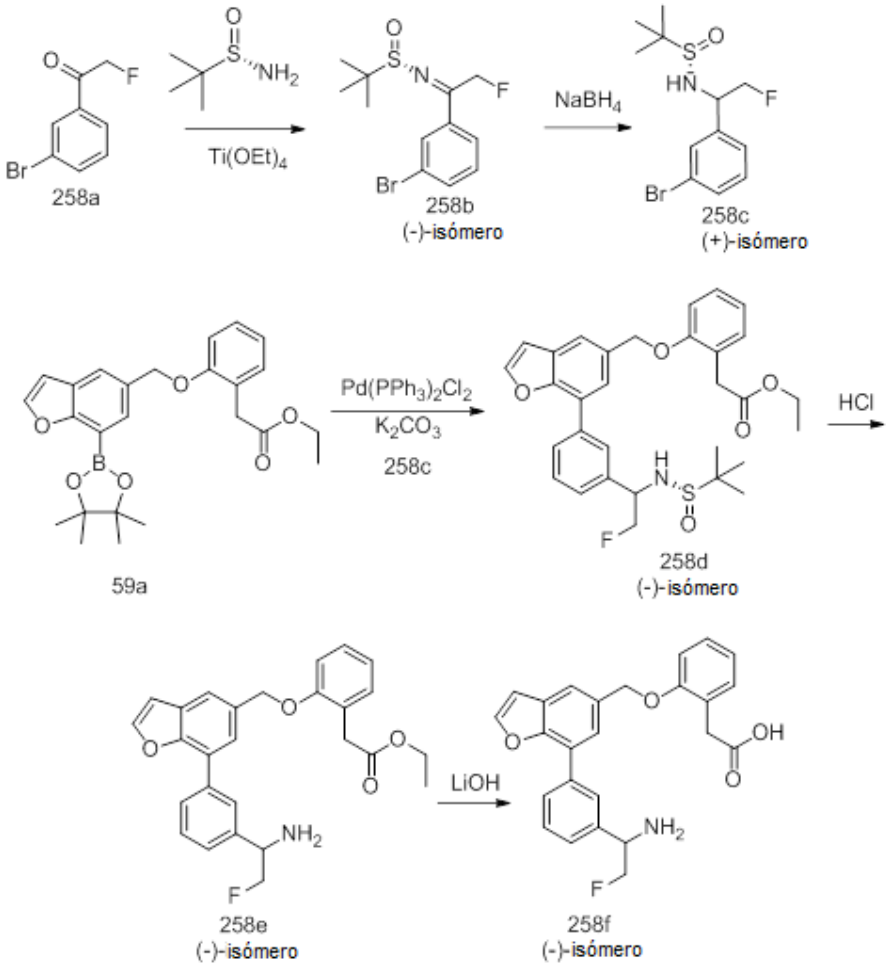
Se preparó el compuesto **257j** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257i**) (0,3 g, 0,44 mmol) en MeOH (10 mL) usando una solución de NaOH (54 mg, 1,32 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**257j**) (0,2 g,69,47%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,38 (d, J = 5,5 Hz, 18H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-10: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**257k**)

A una solución agitada de ácido 2-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**257j**) (0,2 g, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) se agregó a temperatura ambiente HCl en 1,4-dioxano (28%, 2,0 mL) y se agitó durante 2 h. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se secó, y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [C-18, columna de acero (250mm x 30mm) eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acético (**257k**) (0,045 g) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 5H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ES+): 431,20 (M+1); (ES-) 429,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4$,2HCl,2,75H_2O: C, 56,47; H, 6,11; Cl, 12,82; N, 5,07; Encontrado: C, 56,61; H, 5,93; Cl, 12,79; N, 5,11.

Esquema-258



Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**258f**)

Paso-1: Preparación de (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**258b**)

A una solución de 1-(3-bromofenil)-2-fluoroetanona (**258a**) (3 g, 13,82 mmol; CAS# 1219632-64-0) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,35 g, 27,6 mmol) en tetrahidrofurano

(50 mL) se agregó tetraetoxititanio (6,31 g, 27,6 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con salmuera (20 mL) y se agitó durante 20 minutos. El sólido separado se retiró por filtración y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 20%)] para dar (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**258b**) (2,456 g, 7,67 mmol, 56 % de rendimiento) como un jarabe marrón; MS (ES+) 320,0, 322,0 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -2,43 (c = 1,65, MeOH).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**258c**)

A una solución de (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**258b**) (2,4 g, 7,49 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y agua (1 mL) se agregó borohidruro de sodio (0,851 g, 22,48 mmol) por porciones por debajo de -56 °C durante un periodo de 2 min. La reacción luego se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se dejó calentar a -12 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se detuvo con acetona (3 mL) y se agitó durante 10 minutos, se diluyó con agua y se concentró al vacío para eliminar los solventes orgánicos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y la fase orgánica combinada se lavó con (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó y se concentró al vacío para dar un aceite traslúcido. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 80 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 100%)] para dar (+)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**258c**) (1,25 g, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,53 (m, 2H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,83; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +5,26 (c = 0,69, MeOH).

Paso-3: Preparación de (-)-2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**258d**)

Se preparó el compuesto **258d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (500 mg, 1,146 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**258c**) (443 mg, 1,375 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (121 mg, 0,172 mmol) y una solución de K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 5 h en un

baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), (-)-2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**258d**) (392 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (td, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 16,0, 8,1, 1,7 Hz, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,76 – 4,63 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -216,98; MS (ES+): 552,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -1,78 (c = 0,23, MeOH).

Paso-4: Preparación de (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**258e**)

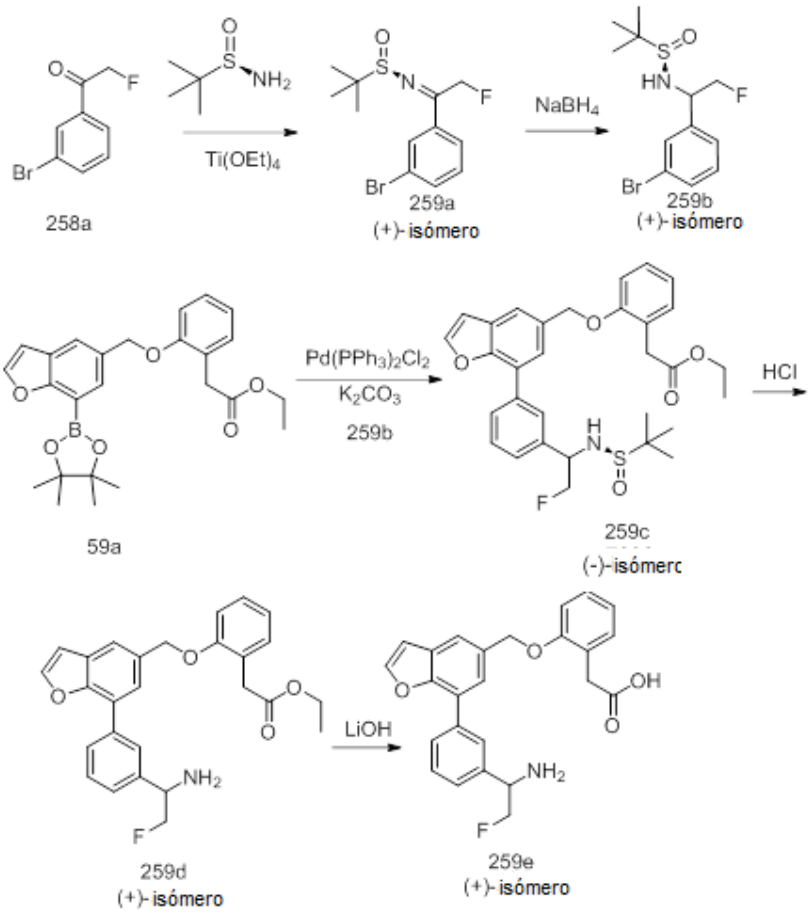
Se preparó el compuesto **258e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de (-)-2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**258d**) (450 mg, 0,82 mmol) en THF (10 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano) (0,408 mL, 1,63 mmol) y agitando durante 30 minutos. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g eluyendo con DMA 80 en diclorometano), (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**258e**) (260 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,0 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -37,78 (c = 0,09, MeOH).

Paso-5: Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**258f**)

Se preparó el compuesto **258f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**258e**) (250 mg, 0,56 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (54 mg, 2,24 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de

ácido (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**258f**) (115 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,95 – 4,83 (m, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 420,1 (M+1), (ES-): 418,1 (M-1); rotación óptica $[\alpha]_D$ = -11,76 (c = 0,51; MeOH); HPLC quiral: columna AD-H; solvente: 80/20 (0,1% de DEA en heptano/0,1% de DEA en etanol); velocidad de flujo: 1,0 mL/min; detección UV 271 nm; tiempo de corrida = 15 minutos; Temperatura 40 °C; Rt = 10,033 [Pico-1; compuesto (**258f**), 96,90%]; Rt = 11,44 [pico-2; compuesto (**259e**), 3,10 %] 93,80 % ee.

Esquema-259



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**259e**)

Paso-1: Preparación de (+)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259a**)

Se preparó el compuesto **259a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-258 a partir de 1-(3-bromofenil)-2-fluoroetanona (**258a**) (3 g, 13,82 mmol; CAS# 1219632-64-0) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,35 g, 27,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) usando tetraetoxititanio (6,31 g, 27,6 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 20%)], (+)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259a**) (2,08 g, 47 % de rendimiento) como un jarabe marrón; MS (ES+): 320,0, 322,0 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +2,76 (c = 1,02, MeOH).

Paso-2: Preparación de (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259b**)

Se preparó el compuesto **259b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-258 a partir de (+)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259a**) (2,0 g, 6,25 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) y agua (1 mL) usando borohidruro de sodio (0,709 g, 18,74 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 80 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 100%)], (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259b**) (1,5 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 – 4,50 (m, 2H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,83; Rotación óptica [α]D = -7,16 (c = 1,01, MeOH).

Paso-3: Preparación de (-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**259c**)

Se preparó el compuesto **259c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (500 mg, 1,146 mmol) en dioxano (10 mL) usando (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259b**) (443 mg, 1,375 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (121 mg, 0,172 mmol) y una solución de K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), (-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-

fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**259c**) (392 mg, 0,711 mmol, 62,0 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (td, J = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,25 (ddd, J = 16,0, 8,1, 1,7 Hz, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,76 – 4,63 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -216,98; MS (ES+): 552,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -6,40 (c = 0,13, MeOH).

Paso-4: Preparación de (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**259d**)

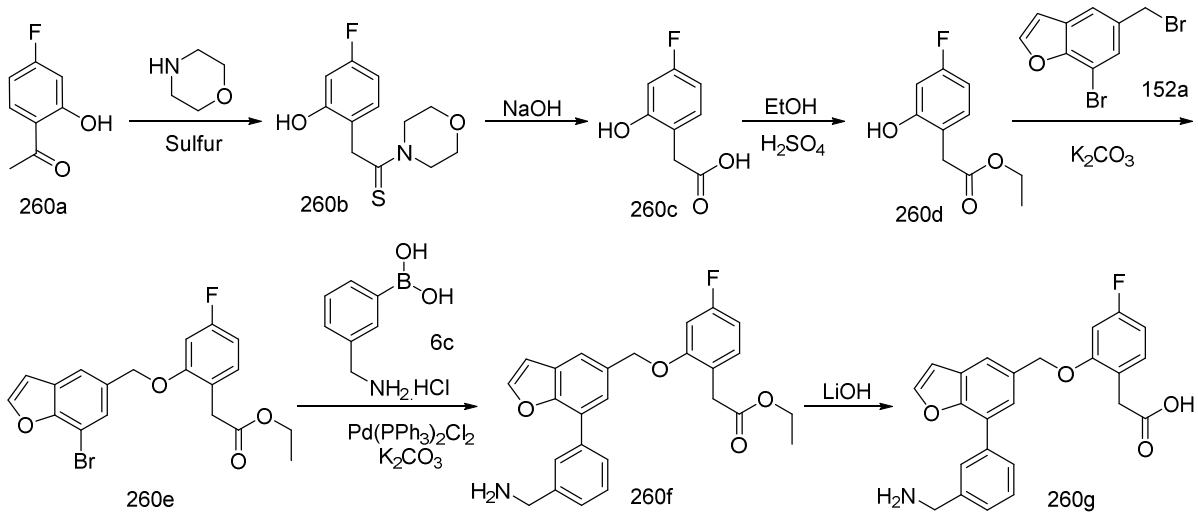
Se preparó el compuesto **259d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de (-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**259c**) (370 mg, 0,67 mmol) en THF (10 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano) (0,335 mL, 1. 34 mmol) y agitando durante 30 minutos. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con DMA 80 en diclorometano), (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**259d**) (245 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,09 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,0 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +10,57 (c = 0,44, MeOH).

Paso-5: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**259e**)

Se preparó el compuesto **259e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**259d**) (235 mg, 0,53 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (50 mg, 2,1 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**259e**) (70 mg, 0,167 mmol, 31,8 % de rendimiento) como una sal clorhidrato blanca; ^{1}H RMN (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 2H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,94 – 4,85 (m, 1H), 4,88 – 4,68 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 420,1 (M+1), (ES-): 418,1 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +11,83 (c = 0,49, MeOH); HPLC quiral: columna AD-H; solvente: 80/20 (0,1% de DEA en heptano/0,1% de DEA en etanol); velocidad de flujo: 1,0 mL/min; detección UV 271 nm; tiempo de corrida = 15 minutos; Temperatura 40 °C; Rt = 10,05 [Pico-1 compuesto (**258f**), 6,56%]; Rt = 11,36 [pico-2; compuesto (**259e**), 93,44%] 86,88 % ee.

Esquema-260



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**260g**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**260b**)

Se preparó el compuesto **260b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-265 a partir de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (**260a**) (25 g, 162 mmol; CAS# 1481-27-2) en N-Metil-2-pirrolidinona (150 mL) usando polvo de azufre (10,40 g, 324 mmol), morfolina (28,0 mL, 324 mmol) y calentando a 100 °C durante 1,5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (220 g), eluyendo con 0 hasta 50 % de acetato de etilo en hexanos], 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**260b**) (21,29 g, 51 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 6,72 – 6,54 (m, 2H), 4,24 (dd, *J* = 5,7, 4,2 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,68 – 3,61 (m, 4H), 3,45 (dd, *J* = 5,7, 4,0 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,69.

Paso-2: Preparación de ácido 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acético (**260c**)

Se preparó el compuesto **260c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-265 a partir de 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**260b**) (25,39g, 99 mmol) en etanol (200 mL) y agua (50 mL) usando hidróxido de sodio (15,91 g, 398 mmol) y calentando a reflujo durante 9 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acético (**260c**) (15,5 g, 92 % de rendimiento) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 – 6,96 (m, 1H), 6,62 – 6,45 (m, 2H), 3,44 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,71.

Paso-3: Preparación de 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**)

Se preparó el compuesto **260d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-265 a partir de ácido 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acético (**260c**) (15,5 g, 91 mmol) en etanol (150 mL) usando ácido sulfúrico (5,34 mL, 100 mmol) y calentando a reflujo durante 6 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de etilo y hexanos), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**) (13,94 g, 77 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 7,29 – 6,96 (m, 1H), 6,71 – 6,37 (m, 2H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,38.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260e**)

Se preparó el compuesto **260e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (2,63 g, 9,08 mmol) usando 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**) (1,8 g, 9,08 mmol), K_2CO_3 (3,77 g, 27,2 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 40 g, eluyendo con 0 hasta 50% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260e**) (3,224 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,61.

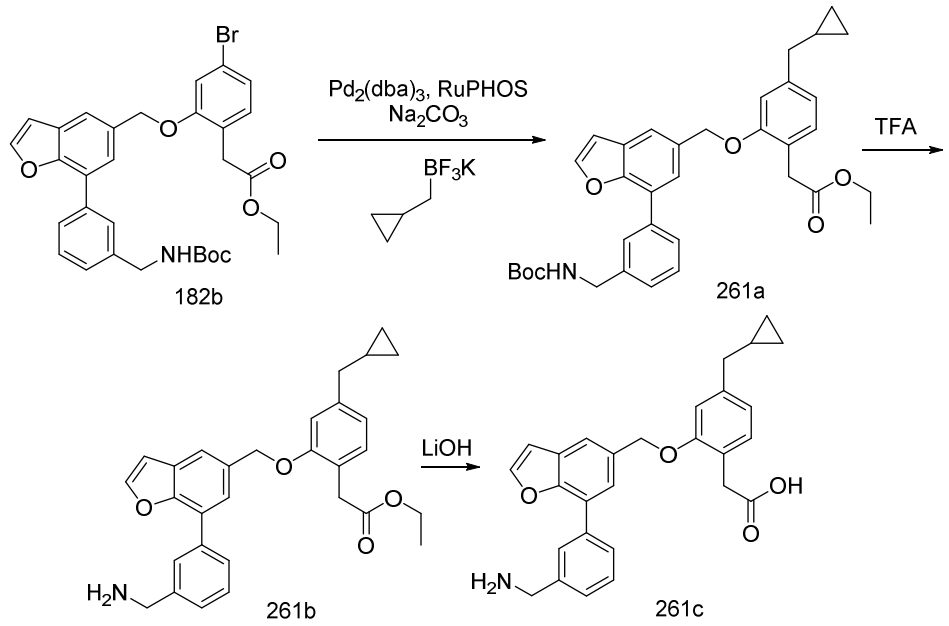
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260f**)

Se preparó el compuesto **260f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260e**) (200mg, 0,491 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (89 mg, 0,589 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (52 mg, 0,074 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1,473 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260f**) (147mg, 69 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 – 7,78 (m, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,66. MS (ES+): 434,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**260g**)

Se preparó el compuesto **260g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260f**) (145mg, 0,335 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando hidróxido de litio 1N (1,004 mL, 1,004 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**260g**) (127mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,00; MS (ES+): 406,1 (M+1); (ES-): 404,1 (M-1); análisis calculado para $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl: C, 65,23; H, 4,79; Cl, 8,02; N, 3,17; encontrado: C, 65,11; H, 4,89; Cl, 7,79; N, 3,10.

Esquema-261



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acético (**261c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetato de etilo (**261a**)

Se preparó el compuesto **261a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,6 g, 1,01 mmol) en tolueno (20 mL) y agua (2 mL) usando (ciclopropilmetil)trifluoroborato de potasio (0,245 g, 1,514 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (RuPHOS) (0,047 g, 0,101 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,046 g, 0,050 mmol), carbonato de sodio (0,43 g, 4,04 mmol) y calentando a 100 °C durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetato de etilo (**261a**) (0,381 g, 66 % de rendimiento) como un sólido ceroso blanco. MS (ES+): 470,2 (M+1-Boc).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetato de etilo (**261b**)

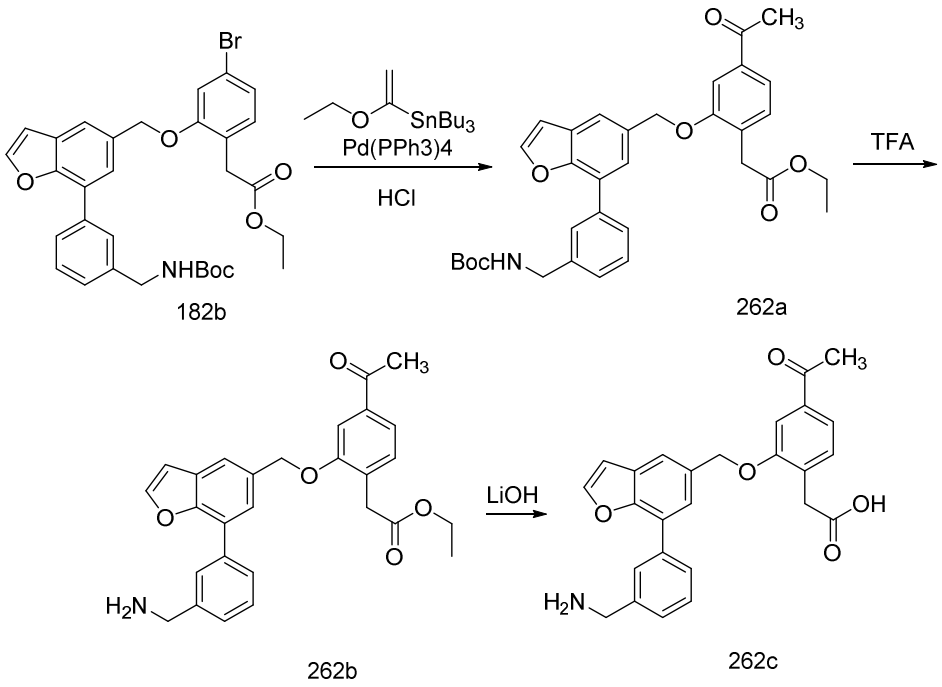
Se preparó el compuesto **261b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetato de etilo (**261a**) (0,371 g, 0,651 mmol) en DCM

(20 mL) usando TFA (0,502 mL, 6,51 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetato de etilo (**261b**) (0,38 g, 100 % de rendimiento) como una cera amarilla; MS (ES+): 470,10 (M+1); MS (ES-): 468,15 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acético (**261c**)

Se preparó el compuesto **261c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acetato de etilo (**261b**) (0,37 g, 0,634 mmol) en THF (10 mL) y metanol (20 mL) usando LiOH acuoso 2M (3,17 mL, 6,34 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(ciclopropilmetil)fenil)acético (**261c**) (0,021 g, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 – 8,29 (m, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 2H), 7,95 – 7,89 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 6,74 – 6,62 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,99 – 0,84 (m, 1H), 0,47 – 0,26 (m, 2H), 0,21 – 0,02 (m, 2H); MS (ES+): 442,10 (M+1); MS (ES-): 440,10 (M-1).

Esquema-262



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**262c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262a**)

A una solución de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((tert-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,5 g, 0,841 mmol) en tolueno (150 mL) se agregó tributil(1-etoxivinil)estannano (0,38 g, 1,05 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0,097 g, 0,084 mmol), la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 31 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (500 mL), se detuvo con HCl 6N acuoso (0,421 mL, 2,52 mmol) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 120 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%] para obtener 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262a**) (0,309 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 558,10 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262b**)

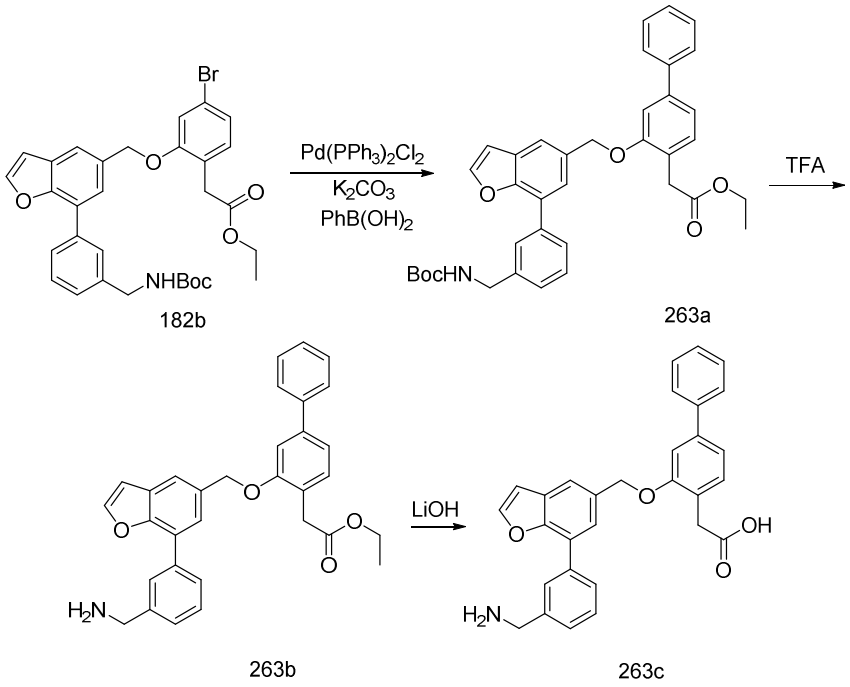
Se preparó el compuesto **262b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-

butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262a**) (0,302 g, 0,542 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,834 mL, 10,83 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 100%), 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262b**) (0,239 g, 77 % de rendimiento) como una cera grasosa amarilla; MS (ES+): 458,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**262c**)

Se preparó el compuesto **262c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**262b**) (0,23 g, 0,4 mmol) en THF (5 mL) y metanol (10 mL) usando LiOH acuoso 2M (2 mL, 4 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**262c**) (0,059 g, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (bs, 1H, intercambiable por D_2O), 8,41 (bs, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); MS (ES+): 430,1 (M+1); MS (ES-): 428,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{23}NO_5$.HCl,1,5H_2O: C, 63,35; H, 5,52; Cl, 7,19; N, 2,84; Encontrado: C, 63,32; H, 5,28; Cl, 7,35; N, 2,82.

Esquema-263



Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**263c**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**263a**)

Se preparó el compuesto **263a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (530 mg, 1,248 mmol) en dioxano (20 mL) usando ácido fenilborónico (0,152 g, 1,248 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63 mg, 0,089 mmol) y una solución de K_2CO_3 (370 mg, 2,67 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante 10 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**263a**) (0,358 g, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 492,2 (M+1, -Boc).

Paso-2: Preparación de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**263b**)

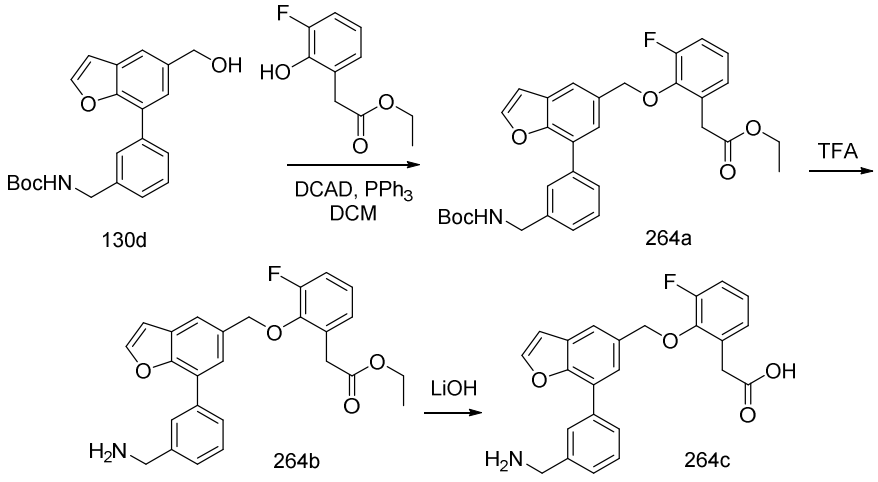
Se preparó el compuesto **263b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**263a**) (0,345 g, 0,583 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,898 mL, 11,66 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la

purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 100%), 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**263b**) (0,149 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 492,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**263c**)

Se preparó el compuesto **263c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**263b**) (0,143 g, 0,236 mmol) en THF (5 mL) y metanol (10 mL) usando LiOH acuoso 2M (1,181 mL, 2,361 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 25 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-100%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**263c**) (0,049 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,15 - 8,05 (m, 2H), 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 3H), 7,34 (dt, J = 9,2, 7,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,44 (s, 2H); MS (ES+): 464,1 (M+1); MS (ES-): 462,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{25}NO_4$•HCl•0,75H_2O: C, 70,17; H, 5,40; Cl, 6,90; N, 2,73; Encontrado: C, 70,33; H, 5,03; Cl, 6,98; N, 2,78.

Esquema-264



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**264c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**264a**)

Se preparó el compuesto **264a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (1,07 g, 3,303 mmol) en DCM (50 mL) usando trifenilfosfina (0,73 g, 2,78 mmol), 2-(3-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (0,500 g, 2,52 mmol; CAS# 1261451-84-6) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,019 g, 2,78 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-70%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**264a**) (0,719 g, 53 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**264b**)

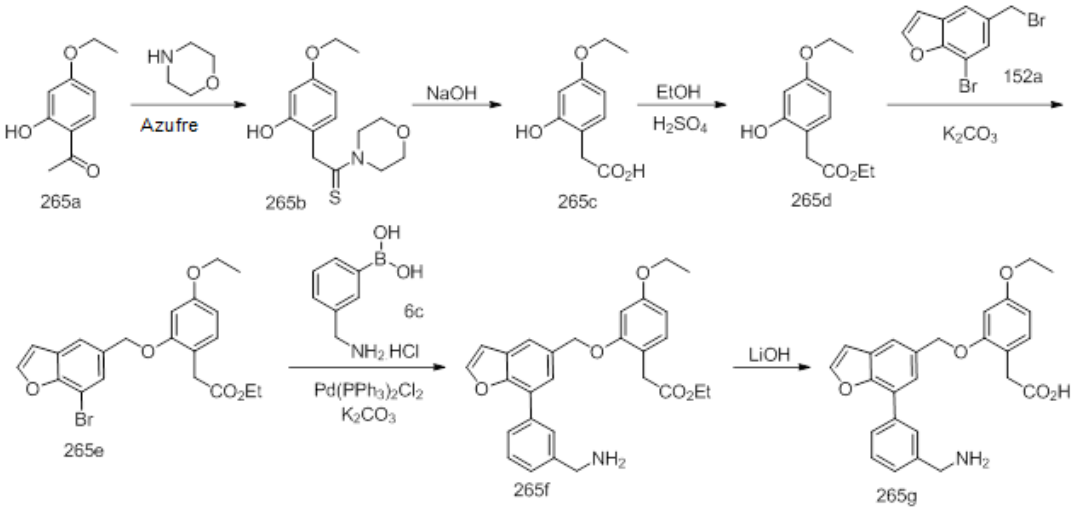
Se preparó el compuesto **264b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**264a**) (0,709 g, 1,33 mmol) en DCM (30 mL) usando TFA (1,024 mL, 13,29 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 100%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**264b**) (0,259 g, 45,0 % de rendimiento) como un sólido blanco.; MS (ES+): 434,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**264c**)

Se preparó el compuesto **264c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**264b**) (0,256 g, 0,591 mmol) en MeOH (20 mL), THF (10 mL) usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2M (4,43 mL, 8,86 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 100%) seguida por columna

en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**264c**) (0,021 g, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,84; MS (ES+): 406,10 (M+1); MS (ES-): 404,1 (M-1).

Esquema-265



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acético (**265g**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**265b**)

Una suspensión de 1-(4-etoxi-2-hidroxifenil)etanona (**265a**) (2,0 g, 11,10 mmol; CAS# 37470-42-1), polvo de azufre (0,712 g, 22,20 mmol) y morfolina (1,934 g, 22,20 mmol) se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla negra resultante se detuvo con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (4 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 24 g, eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexano) para dar 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**265b**) (1,61 g, 52 % de rendimiento) como un semisólido espeso rojo intenso. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,46 - 6,30 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,7, 4,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 5,5, 4,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 282 (M+1), (ES-): 280 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acético (**265c**)

A una solución de 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**265b**) (1,61 g, 5,72 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó NaOH acuoso 4 M (4,29 mL, 17,17 mmol) y se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró para eliminar el EtOH. El concentrado se suspendió en H_2O (10 mL), se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl acuoso 3 M hasta pH = 1, formándose un semisólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O (25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acético (**265c**) (1,27 g) como un aceite espeso amarillo de pureza aceptable, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES-): 195 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**265d**)

A una solución de ácido 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acético (**265c**) (1,27 g, 6,47 mmol) en etanol (22,68 mL, 388 mmol) se agregó ácido sulfúrico (1,943 g, 19,42 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (25 mL), H_2O (25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 24 g, eluyendo con 0-15% de EtOAc en hexano) para dar 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**265d**) (0,85 g, 59 % de rendimiento) como un aceite espeso amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 225 (M+1), (ES-): 223 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetato de etilo (**265e**)

Se preparó el compuesto **265e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,099 g, 3,79 mmol) usando 2-(4-etoxi-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**265d**) (0,85 g, 3,79 mmol) y K_2CO_3 (1,572 g, 11,37 mmol) en DMF (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 24 g, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetato de etilo (**265e**) (1,37 g, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 4H),

3,54 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (dd, J = 7,4, 6,7 Hz, 3H). MS (ES+): 433/435 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetato de etilo (**265f**)

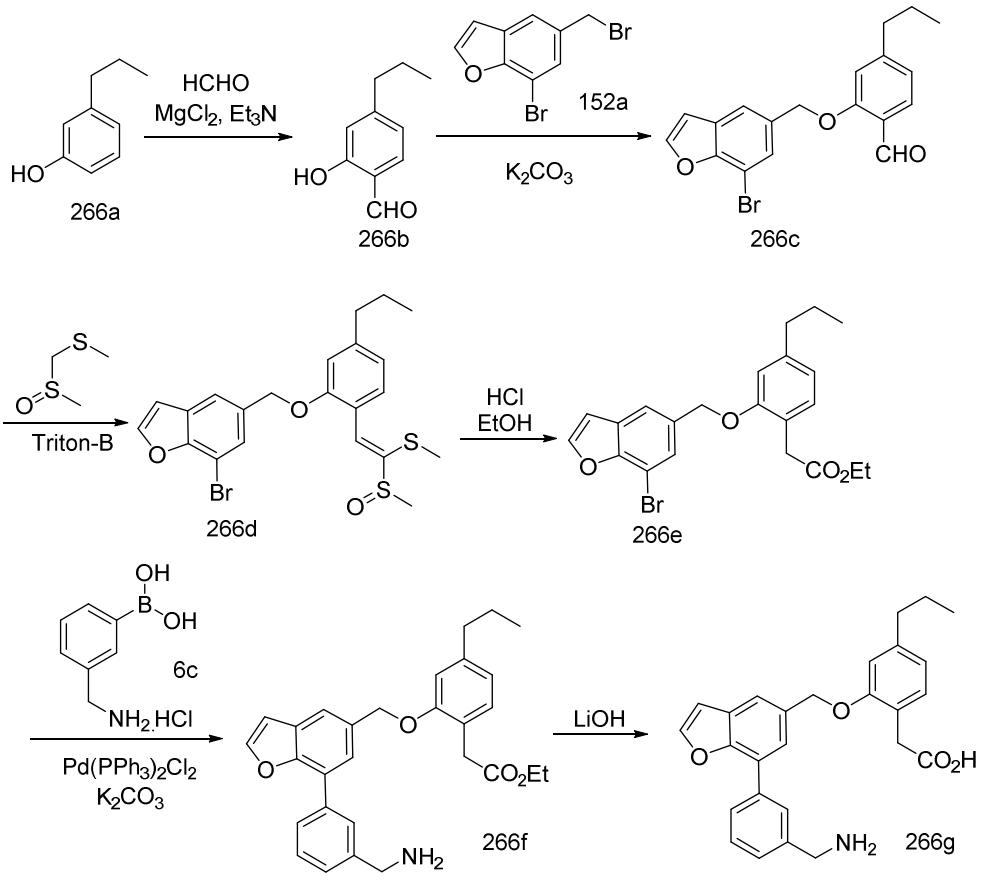
Se preparó el compuesto **265f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetato de etilo (**265e**) (160 mg, 0,369 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (104 mg, 0,554 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (38,9 mg, 0,055 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,336 mL, 1,108 mmol) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-5%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetato de etilo (**265f**) (104 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 460 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acético (**265g**)

Se preparó el compuesto **265g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acetato de etilo (**265f**) (104 mg, 0,226 mmol) en MeOH (3 mL), THF (10 mL) usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2M (0,566 mL, 1,132 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etoxifenil)acético (**265g**) (70 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+): 432

(M+1), (ES-): 430 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}NO_5$•HCl•0,5H_2O: C, 65,47; H, 5,71; Cl, 7,43; N, 2,94; Encontrado: C, 65,63; H, 5,46; Cl, 7,03; N, 2,87.

Esquema-266



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acético (**266g**)

Paso-1: Preparación de 2-hidroxi-4-propilbenzaldehído (**266b**)

A una suspensión de 3-propilfenol (**266a**) (2,0 g, 14,69 mmol; CAS# 621-27-2) y $MgCl_2$ (2,097 g, 22,03 mmol) en MeCN anhidro (20 mL) a temperatura ambiente se agregó Et_3N (3,34 g, 33,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-min y se agregó paraformaldehído (2,205 g, 73,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (20 mL) y EtOAc (30 mL). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente con la adición por goteo de HCl acuoso 1,2 M hasta que el exceso de paraformaldehído sólido se hubo disuelto para dar una solución bifásica. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó,

se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 24 g, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexano) para dar 2-hidroxi-4-propilbenzaldehído (**266b**) (1,23 g, 51,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilbenzaldehído (**266c**)

Se preparó el compuesto **266c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (2,03 g, 7,0 mmol) usando 2-hidroxi-4-propilbenzaldehído (**266b**) (1,150 g, 7,0 mmol) y K_2CO_3 (2,90 g, 21,0 mmol) en DMF (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 24 g, eluyendo con 0-5% de EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilbenzaldehído (**266c**) (1,84 g, 70 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,62 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 1,74 - 1,53 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 395/397 (M+Na).

Paso-3: Preparación de (E)-7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-propilfenoxi)metil)benzofurano (**266d**)

A una solución de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilbenzaldehído (**266c**) (1,00 g, 2,68 mmol), metil(metilsulfinilmetil)sulfano (0,533 g, 4,29 mmol) en THF (20 mL) se agregó a temperatura ambiente Triton-B (40 % en peso en metanol) (0,605 mL, 1,340 mmol) y se calentó a 70°C durante 16 h. La solución negra resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (30 mL) y EtOAc (30 mL). Después de 30-min de agitación, las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O (30 mL), salmuera (30 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano) para dar (E)-7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-propilfenoxi)metil)benzofurano (**266d**) (0,98 g, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,57 (t, J = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,71 - 1,50 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 479/481 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetato de etilo (**266e**)

A una solución de (E)-7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-propilfenoxi)metil)benzofurano (**266d**) (0,98 g, 2,044 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó HCl en dioxano 4 M (1,533 mL, 6,13 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La solución amarilla enfriada se evaporó para eliminar el EtOH. El concentrado se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y EtOAc (20 mL). Después de 30-min de agitación, las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O (30 mL), salmuera (30 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano) para dar 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetato de etilo (**266e**) (0,59 g, 67 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (qd, J = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 2H), 1,07 (td, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H), 0,95 - 0,81 (m, 3H); MS (ES+): 431/433 (M+1).

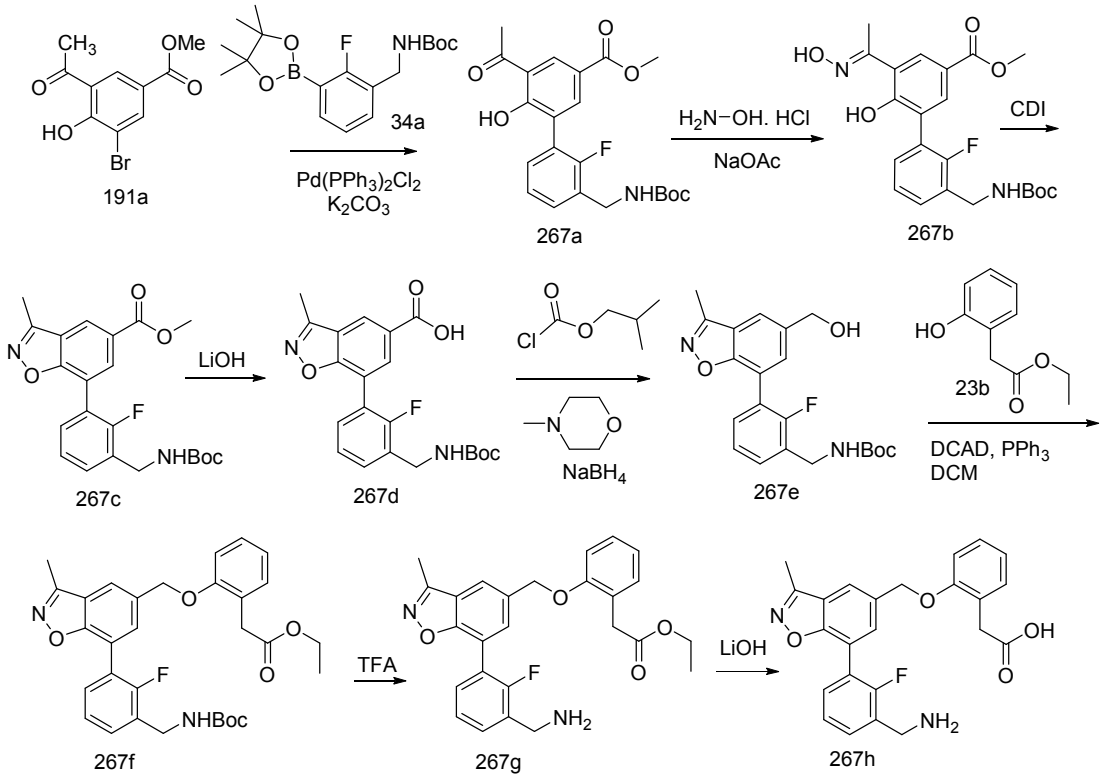
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetato de etilo (**266f**)

Se preparó el compuesto **266f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetato de etilo (**266e**) (160 mg, 0,371 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (174 mg, 0,93 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (39 mg, 0,056 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,337 mL, 1,113 mmol) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-5%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetato de etilo (**266f**) (140 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,54 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 458 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acético (**266g**)

Se preparó el compuesto **266g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acetato de etilo (**266f**) (135 mg, 0,295 mmol) en MeOH (3 mL), usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2M (0,738 mL, 1,475 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-propilfenil)acético (**266g**) (78 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 430 (M+1), (ES-): 428 (M-1).

Esquema-267



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**267h**)

Paso-1: Preparación de 5-acetil-3'-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**267a**)

Se preparó el compuesto **267a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**191a**) (1 g, 3,66 mmol) en dioxano (40 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (2,06 g, 5,86 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,386 g, 0,549 mmol) y una solución de K_2CO_3 (1,518 g, 10,99 mmol) en agua (4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40g, eluyendo con acetato de etilo y en hexanos 0-50%), 5-acetil-3'-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**267a**) (1,25 g, 82 % de rendimiento) como una espuma blanca; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,13 (m, 4H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,83; MS (ES+): 440,10 (M+Na), (ES-): 416,10 (M-1).

Paso-2: Preparación de (E)- 3'-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**267b**)

A una solución agitada de 5-acetil-3'-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**267a**) (1,14 g, 2,73 mmol) en metanol (20 mL) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,759 g, 10,92 mmol) y acetato de sodio (0,896 g, 10,92 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se agregó agua (25 mL) al residuo y se trituró. El sólido separado se recogió mediante filtración y se secó para dar (E)- 3'-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**267b**) (1,15 g, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,27 (dq, J = 14,9, 7,8 Hz, 3H), 4,22 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,79.

Paso-3: Preparación de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**267c**)

Se preparó el compuesto **267c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-191 a partir de (E)- 3'-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2'-fluoro-6-hidroxi-5-(1-

(hidroxiimino)etil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**267b**) (1 g, 2,312 mmol) en THF (20 mL) usando carbonildiimidazol (750 mg, 4,62 mmol) y calentando a reflujo durante 90 minutos. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo y hexanos], 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**267c**) (560 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,50 (q, J = 5,6, 5,1 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,39.

Paso-4: Preparación de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**267d**)

Se preparó el compuesto **267d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**267c**) (500 mg, 1,206 mmol) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (116 mg, 4,83 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**267d**) (509 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,35; MS (ES-): 399,0 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**267e**)

Se preparó el compuesto **267e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**267d**) (500 mg, 1,249 mmol) usando N-metilmorfolina (0,165 mL, 1,499 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,197 mL, 1,499 mmol) y $NaBH_4$ (142 mg, 3,75 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (25 g), eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos 0-100%], 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**267e**) (420 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,27 (d, J

= 6,1 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,14; MS (ES+): 387,00 (M+1), 409,00 (M+Na).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**267f**)

Se preparó el compuesto **267f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**267e**) (400 mg, 1,035 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (339 mg, 1,294 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (233 mg, 1,294 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 532 mg, 1,449 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 25 g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**267f**) (550 mg, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (ddt, J = 10,8, 7,9, 3,9 Hz, 2H), 7,38 (dt, J = 11,5, 8,1 Hz, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,27 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,88.

Paso-7: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**267g**)

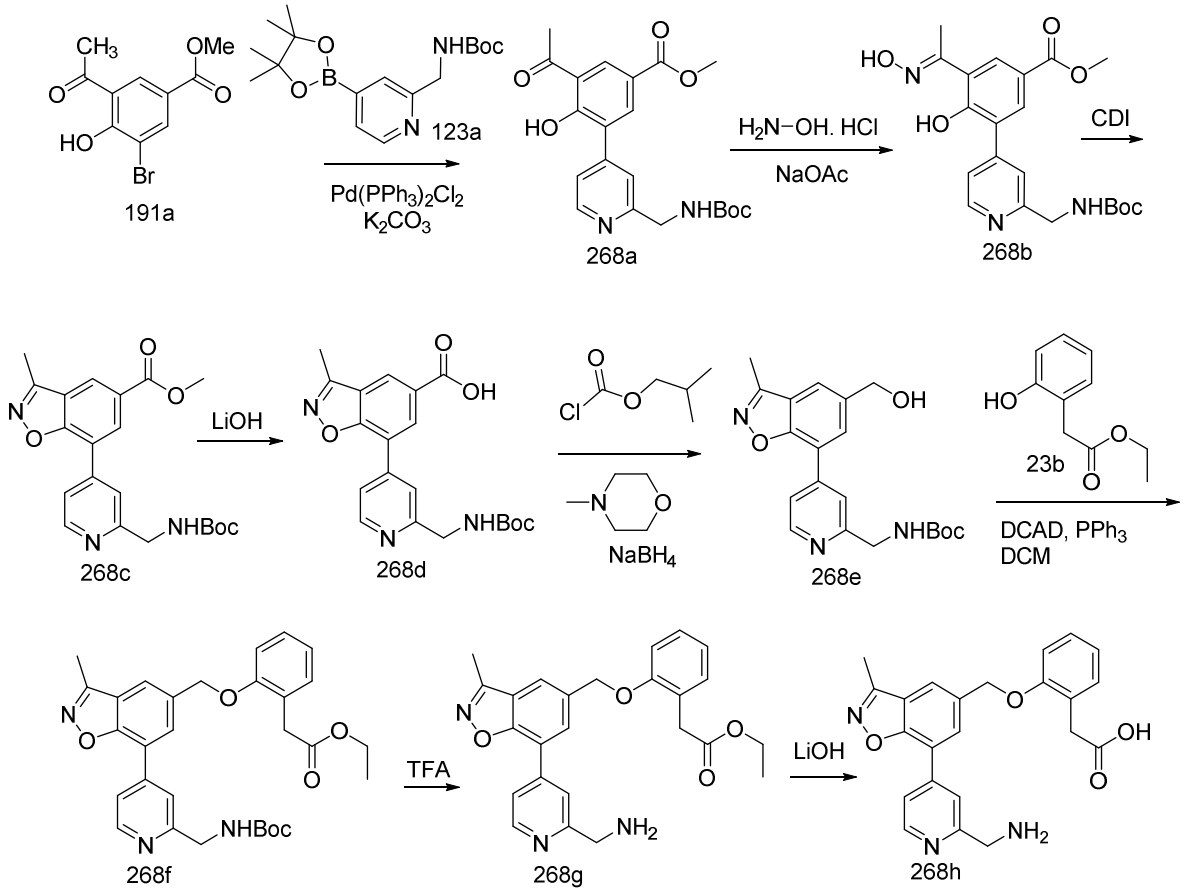
Se preparó el compuesto **267g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**267f**) (525 mg, 0,957 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,737 mL, 9,57 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**267g**) (429 mg, 100 % de rendimiento) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; MS (ES+): 449,1 (M+1).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**267h**)

Se preparó el compuesto **267h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**267g**) (429 mg, 0,957 mmol) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (229 mg, 9,57 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en

columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**267h**) (250 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,61 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,31; MS (ES+): 421,1 (M+1), (ES-): 419,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,05HCl.H_2O: C, 60,47; H, 5,08; Cl, 7,81; N, 5,88; Encontrado: C, 60,50; H, 4,78; Cl, 8,10; N, 5,71.

Esquema-268



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**268h**)

Paso-1: Preparación de 3-acetil-5-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxibenzoato de metilo (**268a**)

Se preparó el compuesto **268a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**191a**) (0,5 g, 1,831 mmol) en dioxano (10 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (0,734 g, 2,19 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,193 g, 0,275 mmol) y una solución de K_2CO_3 (,759 g, 5,49 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40g, eluyendo con acetato de etilo y en hexanos 0-50%), 3-acetil-5-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxibenzoato de metilo (**268a**) (406 mg, 1,014 mmol, 55,4 % de rendimiento) como una espuma blanca; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 8,57 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 3H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 401,00 (M+1).

Paso-2: Preparación de (E)- 3-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoato de metilo (**268b**)

Se preparó el compuesto **268b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-267 a partir de 3-acetil-5-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxibenzoato de metilo (**268a**) (0,4 g, 1,0 mmol) en metanol (20 mL) usando clorhidrato de hidroxilamina (278 mg, 4,0 mmol), acetato de sodio (328 mg, 4,0 mmol) y calentando a reflujo durante 1 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior (E)- 3-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoato de metilo (**268b**) (370 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 4,28 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**268c**)

Se preparó el compuesto **268c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-191 a partir de (E)- 3-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-hidroxi-5-(1-(hidroxiimino)etil)benzoato de metilo (**268b**) (360 mg, 0,867 mmol) en THF (10 mL) usando carbonildiimidazol (703 mg, 4,33 mmol) y calentando a reflujo durante 90 minutos. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo y hexanos], 7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo

(**268c**) (413 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (dd, J = 5,1, 0,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 4,33 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Paso-4: Preparación de ácido 7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**268d**)

Se preparó el compuesto **268d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (**268c**) (400 mg, 1,006 mmol) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (96 mg, 4,03 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**268d**) (320 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,08 – 7,96 (m, 2H), 7,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 384,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ((4-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**268e**)

Se preparó el compuesto **268e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (**268d**) (300 mg, 0,782 mmol) usando N-metilmorfolina (0,103 mL, 0,939 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,123 mL, 0,939 mmol) y $NaBH_4$ (89 mg, 2,347 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (25 g), eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos 0-100%], ((4-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**268e**) (131 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 370,1 (M+1).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268f**)

Se preparó el compuesto **268f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de ((4-(5-(hidroximetil)-3-metilbenzo[d]isoxazol-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**268e**) (125 mg, 0,338 mmol) en DCM (5 mL) usando

trifenilfosfina (111 mg, 0,423 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (76 mg, 0,423 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 174 mg, 0,474 mmol) en DCM (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%), 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268f**) (110 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,08 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,33 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 532,2 (M+1).

Paso-7: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268g**)

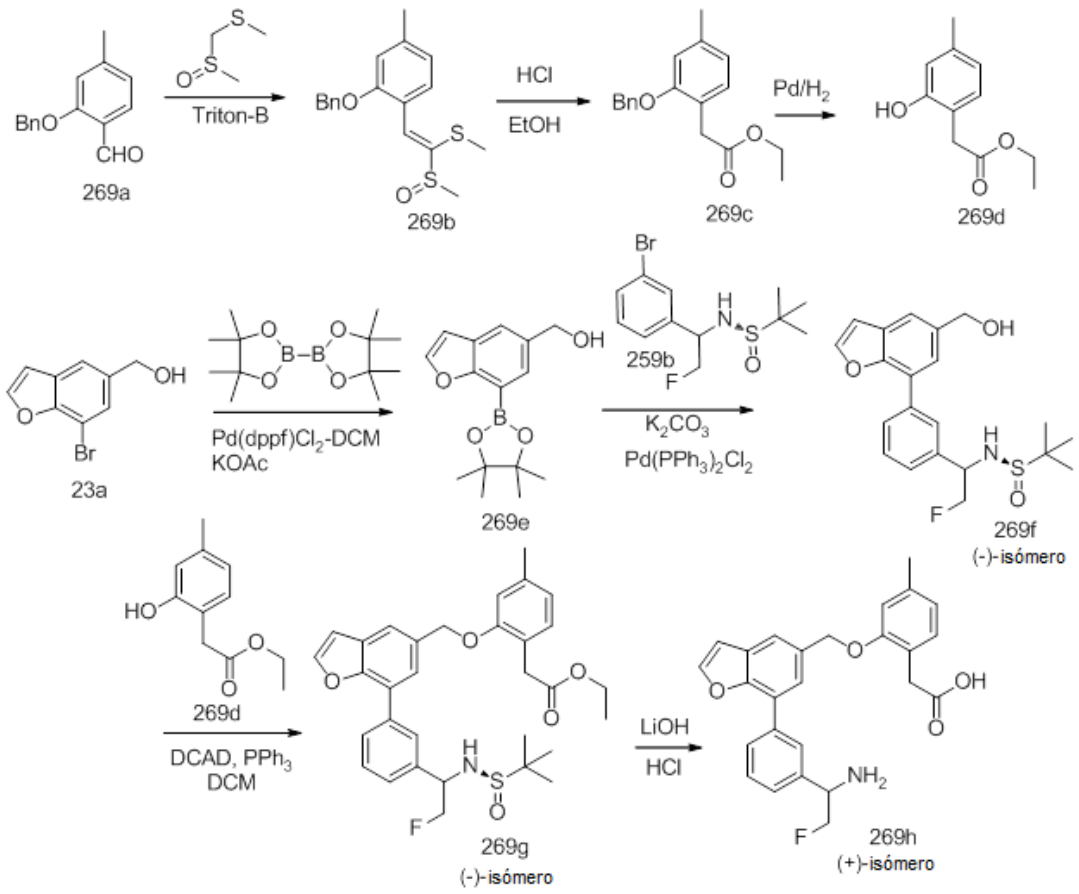
Se preparó el compuesto **268g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268f**) (110 mg, 0,207 mmol) en DCM (2 mL) usando TFA (0,159 mL, 2,064 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268g**) (90 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,35 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 432,20 (M+1).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**268h**)

Se preparó el compuesto **268h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**268g**) (89 mg, 0,207 mmol) en THF/MeOH (2 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (20 mg, 0,828 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)metoxi)fenil)acético (**268h**) (50 mg, 60 % de rendimiento) como

un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 3H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,64 (s, 3H); MS (ES+): 404,1 (M+1), (ES-): 402,1 (M-1).

Esquema-269



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**269h**)

Paso-1: Preparación de (2-(2-(benciloxi)-4-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**269b**)

Se preparó el compuesto **269b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-(benciloxi)-4-metilbenzaldehído (**269a**) (2 g, 8,84 mmol; CAS# 154478-35-0) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (2,196 g, 17,68

mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (2,009 mL, 4,42 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), (E)-(2-(2-(benciloxi)-4-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**269b**) (2,32 g, 79 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 – 7,31 (m, 5H), 7,05 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,88 (ddt, J =8,0, 1,5, 0,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(benciloxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**269c**)

Se preparó el compuesto **269c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de (E)-(2-(2-(benciloxi)-4-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**269b**) (1 g, 3,01 mmol) en etanol (10 mL) usando HCl (solución en etanol 1,25 M, 9,62 mL, 12,03 mmol) y calentando a reflujo durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y metanol en hexanos), 2-(2-(benciloxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**269c**) (511 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 – 7,28 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 285,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**)

A una solución de 2-(2-(benciloxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**269c**) (500 mg, 1,758 mmol) en etanol (30 mL) se agregó Pd/C (187 mg, 0,176 mmol) y se hidrogenó (presión de balón) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice) para dar 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (285 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 6,54 (ddd, J = 7,5, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**)

Se preparó el compuesto **269e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (6,5 g, 28,6 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (10,9 g, 42,9 mmol), acetato de potasio (8,43 g, 86 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (2,34 g, 2,86 mmol) en dioxano anhidro (200 mL) bajo una atmósfera de

argón y calentando a 90 °C durante 18h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (120g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-60%], (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (6,81 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 5,8, 0,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H).

Paso-5: Preparación de (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**269f**)

Se preparó el compuesto **269f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (3 g, 10,94 mmol) en dioxano (40 mL) usando (-)-(S)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259b**) (4,23 g, 13,13 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$) (1,152 g, 1,642 mmol) y una solución de K_2CO_3 (4,54 g, 32,8 mmol) en agua (8 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**269f**) (2,8 g, 66 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (ddd, J = 5,5, 3,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 4H), 4,51 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+): 412,1 (M+Na), (ES-): 388,1 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -1,10 (c = 0,95, MeOH).

Paso-6: Preparación de (-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**269g**)

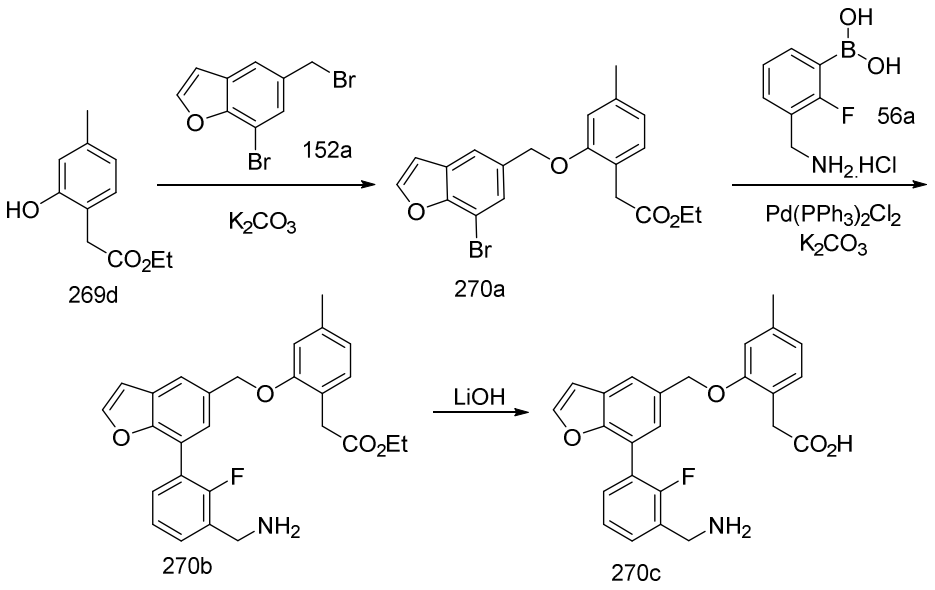
Se preparó el compuesto **269g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**269f**) (400 mg, 1,027 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (337 mg, 1,284 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (249 mg, 1,284 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 528 mg, 1,438 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), (-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**269g**) (340 mg, 59 %

de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (td, J = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 7,01 – 6,88 (m, 1H), 6,78 – 6,66 (m, 1H), 6,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 566,2 (M+1), 568,2 (M+Na), (ES-): 564,2 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -2,29 (c = 0,18, MeOH).

Paso 7: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**269h**)

A una solución agitada de (-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**269g**) (331 mg, 0,585 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) y agua (2 mL) se agregó hidróxido de litio (70,1 mg, 2,93 mmol) y se agitó durante 12 h. La reacción se concentró para eliminar los solventes orgánicos, se suspendió en una mezcla de THF y agua 1:1 (10 mL), se agregó HCl (3N en agua) (2,93 mL, 8,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar los solventes orgánicos. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa (C18, 50 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl) para dar sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**269h**) (25 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 – 4,83 (m, 1H), 4,77 (q, J = 3,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 434,1 (M+1), (ES-): 432,1 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +15,69 (c = 0,26, MeOH).

Esquema-270



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**270c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**270a**)

Se preparó el compuesto **270a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (0,6 g, 2,069 mmol) usando 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (0,442 g, 2,276 mmol), K_2CO_3 (0,858 g, 6,21 mmol) en acetona (10 mL) y calentando a reflujo durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**270a**) (628 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,91 (m, 1H), 6,73 (ddd, J = 7,4, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 403,00, 405,00 (M, M+2).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**270b**)

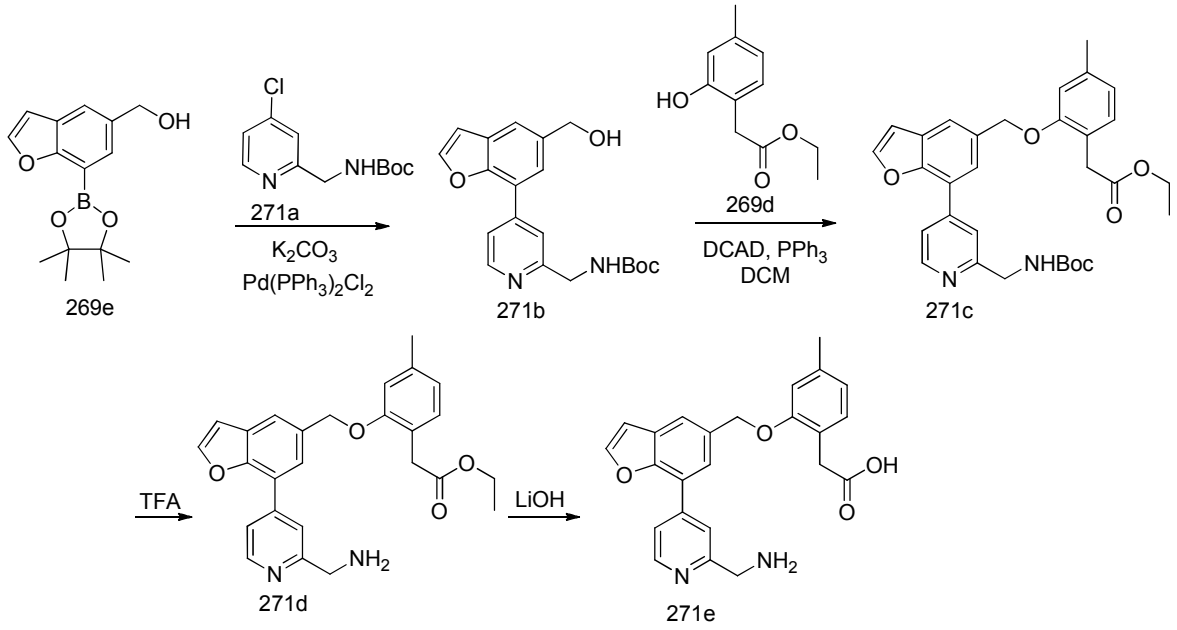
Se preparó el compuesto **270b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**270a**) (600 mg, 1,488 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (489 mg, 2,381 mmol), cloruro de

bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (157 mg, 0,223 mmol) y carbonato de potasio (617 mg, 4,46 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**270b**) (565 mg, 85 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 1H), 7,45 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,75; MS (ES+): 448,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**270c**)

Se preparó el compuesto **270c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**270b**) (550 mg, 1,229 mmol) en MeOH (10 mL), THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio (118 mg, 4,92 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**270c**) (187 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,2, 2,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,38; MS (ES+): 420,1 (M+1), (ES-): 418,1 (M-1).

Esquema-271



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**271e**)

Paso-1: Preparación de ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**271b**)

Se preparó el compuesto **271b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (0,5 g, 1,824 mmol) en dioxano (10 mL) usando ((4-cloropiridin-2-il)metil)carbamato de tert-butilo (**271a**) (0,531 g, 2,189 mmol; CAS# 96628-86-3), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,192 g, 0,274 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,756 g, 5,47 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**271b**) (313 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 – 8,55 (m, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,31 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 355,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**271c**)

Se preparó el compuesto **271c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**271b**) ((330 mg, 0,931 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (305 mg, 1,164 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (226 mg, 1,164 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 479 mg, 1,304 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**271c**) (450 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 531,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**271d**)

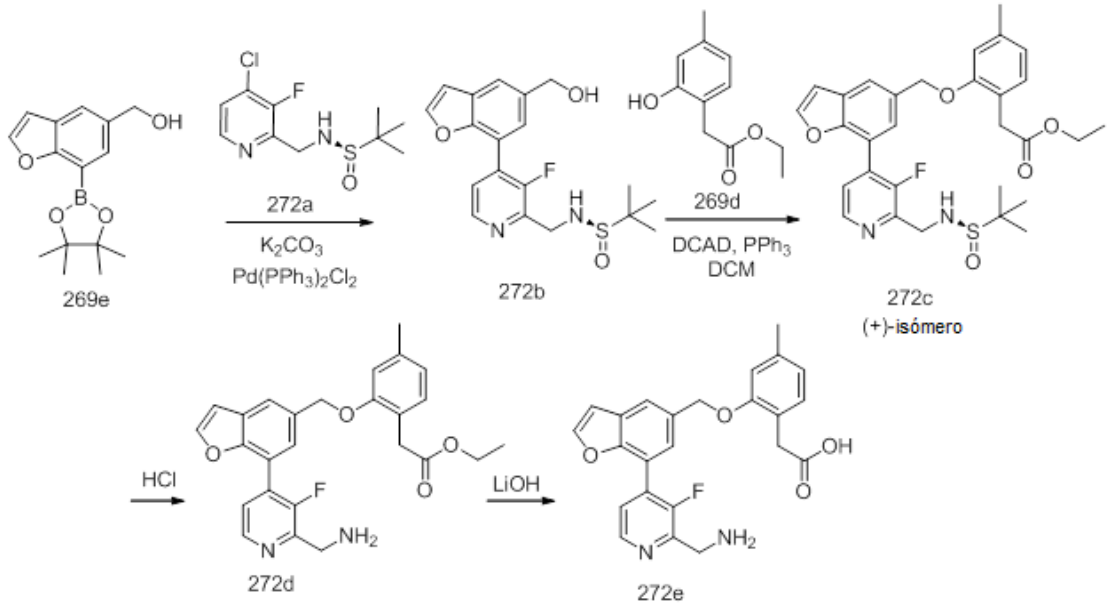
Se preparó el compuesto **271d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**271c**) (450 mg, 0,848 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (1,307 mL, 16,96 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**271d**) (189 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES(+): 431,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**271e**)

Se preparó el compuesto **271e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**271d**) (185 mg, 0,430 mmol) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (41 mg, 1,719 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**271e**) (84 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo

claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,32 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 403,1 (M+1), (ES-): 401,1 (M-1); Análisis Calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_4$,1,75HCl,1,75H_2O: C, 57,91; H, 5,52; Cl, 12,46; N, 5,63; Encontrado: C, 57,83; H, 5,28; Cl, 12,81; N, 5,70.

Esquema-272



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**272e**)

Paso-1: Preparación de (R)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**272b**)

Se preparó el compuesto **272b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (0,5 g, 1,824 mmol) en dioxano (10 mL) usando (-)-(R)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**272a**) (0,579 g, 2,189 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema-220 para el compuesto 220c a partir del compuesto 220a usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,192 g, 0,274 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,756 g, 5,47 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), (R)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**272b**) (435 mg, 63 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,6, 4,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 5,7, 2,1 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,15; MS (ES+): 377,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de (+)-(R)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**272c**)

Se preparó el compuesto **272c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (R)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**272b**) (430 mg, 1,142 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (374 mg, 1,428 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (277 mg, 1,428 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 587 mg, 1,599 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), (+)-(R)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**272c**) (300 mg, 48 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,99; MS (ES+): 553,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +17,14 (c = 0,11, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**272d**)

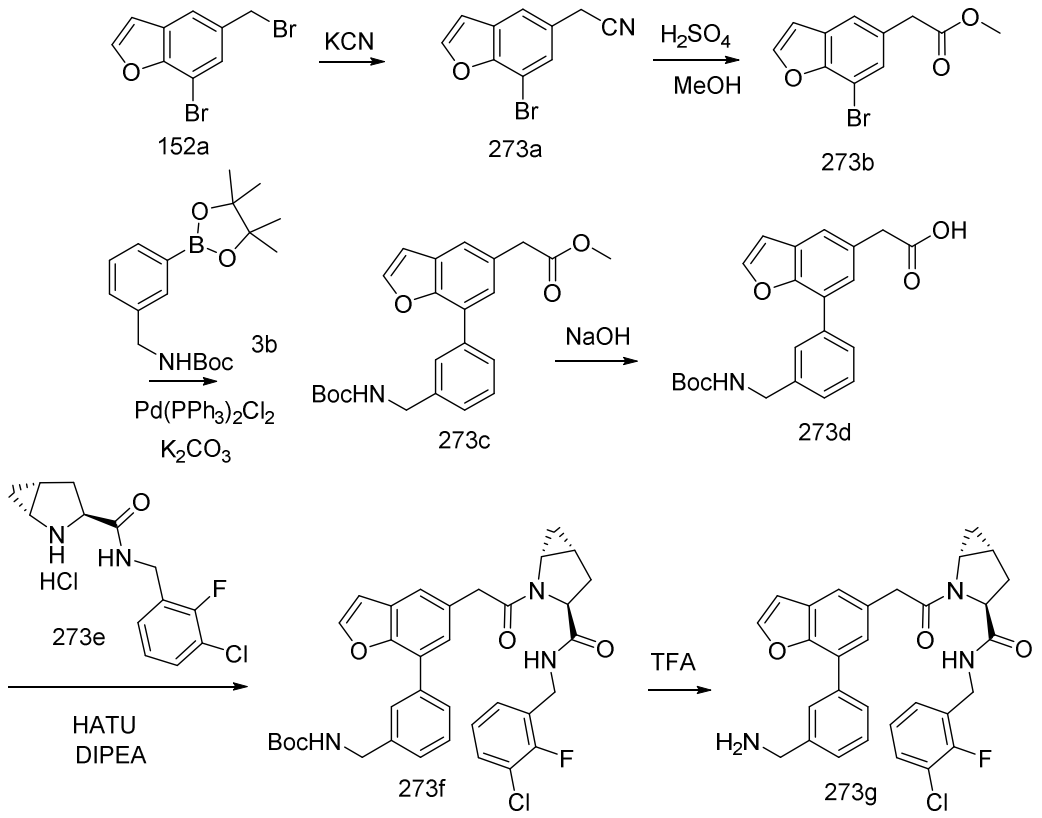
A una solución agitada de (+)-(R)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**272c**) (300 mg, 0,543 mmol) en THF (5 mL) se agregó HCl acuoso 3 N (0,543 mL, 1,628 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró al vacío para dar sal de HCl de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de

etilo (**272d**) (263 mg, 0,543 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó sin modificaciones sin purificación adicional; MS (ES+): 449,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**272e**)

Se preparó el compuesto **272e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**272d**) (260 mg, 0,536 mmol) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (51 mg, 2,145 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**272e**) (200 mg, 89 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 - 4,33 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,36; MS (ES+): 421,10 (M+1), (ES-): 419,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,0 HCl,1,5 H_2O: C, 59,57; H, 5,21; N, 5,79; Cl, 7,33; encontrado: C, 59,41; H, 5,09; N, 5,77; Cl, 7,54.

Esquema-273



Preparación de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**273g**)

Paso-1: Preparación de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetonitrilo (**273a**)

A una solución agitada de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (2 g, 6,90 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agregó cianuro de potasio (0,431 g, 6,62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase en acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna para dar 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetonitrilo puro (**273a**) (845 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,7, 0,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 0,7 Hz, 2H).

Paso-2: Preparación de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de metilo (**273b**)

A una solución agitada de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetonitrilo (**273a**) (800 mg, 3,39 mmol) en metanol (15 mL) se agregó ácido sulfúrico concentrado (1,806 mL, 33,9 mmol) y se calentó a reflujo durante 12 h. . La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el metanol. El residuo se colocó en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante

cromatografía flash en columna para dar 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de metilo (**273b**) (410 mg, 45 % de rendimiento) como un jarabe marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetato de metilo (**273c**)

Se preparó el compuesto **273c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de metilo (**273b**) (400 mg, 1,486 mmol) en dioxano (10 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de tert-butilo (**3b**) (594 mg, 1,784 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (157 mg, 0,223 mmol) y una solución de K_2CO_3 (616 mg, 4,46 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 7 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%), 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetato de metilo (**273c**) (470 mg, 80 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**273d**)

Se preparó el compuesto **273d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetato de metilo (**273c**) (460 mg, 1,163 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (140 mg, 3,49 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), ácido 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**273d**) (340 mg, 77 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 9,6, 1,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (td, J = 7,6, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

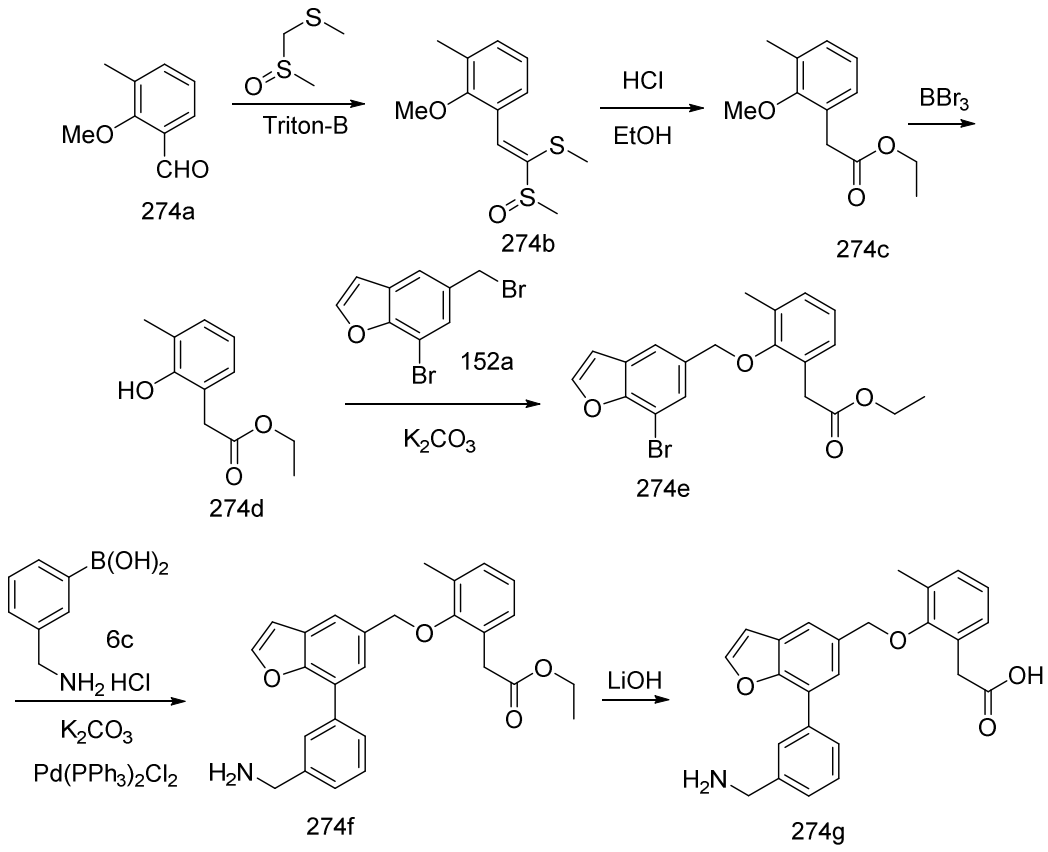
Paso-5: Preparación de 3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**273f**)

Se preparó el compuesto **273f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**273d**) (200 mg, 0,524 mmol) en DMF (4 mL) usando clorhidrato de (1R,3S,5R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**273e**) (200 mg, 0,655 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Wiles, Jason Allan et al; en la Solicitud PCT Internacional 2017035349, 02 de marzo de 2017), DIPEA (0,365 mL, 2,097 mmol) y HATU (299 mg, 0,787 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0 hasta 100 % de EtOAc/MeOH=9:1 en hexano], 3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**273f**) (410 mg) como un jarabe traslúcido. MS (ES+): 532,2 (M-Boc), (ES-): 631,2 (M-1).

Paso-6: Preparación de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**273g**)

Se preparó el compuesto **273g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**273f**) (410 mg, 0,649 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,5 mL, 6,49 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**273g**) (210 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,06 (d, J =2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 8,1, 7,0 Hz, 2H), 4,23 (dd, J = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,07 – 3,92 (m, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 2,30 – 2,01 (m, 2H), 1,77 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 0,93 (dt, *J* = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 0,50 (dd, *J* = 5,2, 2,4 Hz, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,77; MS (ES+): 532,10, 534,10 (M+1), (ES-): 530,20, 532,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{27}ClFN_3O_3$.HCl,1,25H2O: C, 60,97; H, 5,20; Cl, 12,00; N, 7,11; Encontrado: C, 60,91; H, 5,01; Cl, 11,81; N, 7,04.

Esquema-274



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**274g**)

Paso-1: Preparación de (2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**274b**)

Se preparó el compuesto **274b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-metoxi-3-metilbenzaldehído (**274a**) (5 g, 33,3 mmol) en THF (50 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (6,62 g, 53,3 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (7,57 mL, 16,65 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, (2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**274b**) (8,54 g, 100 % de rendimiento) como un jarabe marrón claro; MS (ES+): 257,0 (M+1), 279,0 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-metoxi-3-metilfenil)acetato de etilo (**274c**)

Se preparó el compuesto **274c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de (2-(2-metoxi-3-metilfenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**274b**) (8,54 g, 33,3 mmol) en etanol (100 mL) usando HCl concentrado (13,88 mL, 167 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-metoxi-3-

metilfenil)acetato de etilo (**274c**) (2,65 g, 38 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 – 7,03 (m, 2H), 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 231,1 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetato de etilo (**274d**)

Se preparó el compuesto **274d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-257 a partir de 2-(2-metoxi-3-metilfenil)acetato de etilo (**274c**) (2,6 g, 12,48 mmol) en diclorometano (30 mL) usando tribromuro de boro (4,72 mL, 49,9 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetato de etilo (**274d**) (0,6 g, 25 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 2H), 6,68 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**274e**)

Se preparó el compuesto **274e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (0,411 g, 1,416 mmol) usando 2-(2-hidroxi-3-metilfenil)acetato de etilo (**274d**) (0,275 g, 1,416 mmol), K_2CO_3 (0,587 g, 4,25 mmol) en DMF (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**274e**) (465 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,08 (m, 3H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 403,00, 405,00 (M, M+2), 425,0, 427,0 (M+Na).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**274f**)

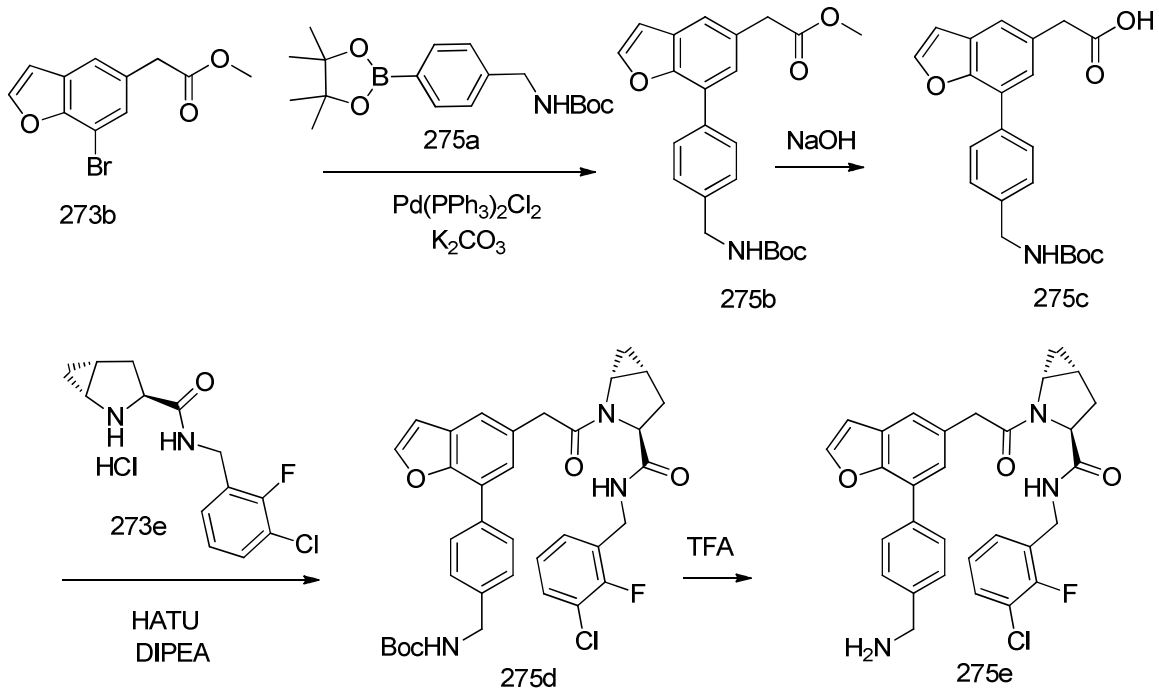
Se preparó el compuesto **274f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**274e**) (450 mg, 1,116 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (335 mg, 1,785 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (117 mg, 0,167 mmol) y una solución de K_2CO_3 (463 mg, 3,35 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación

mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**274f**) (242 mg, 51 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,2 (M+1).

Paso 6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**274g**)

Se preparó el compuesto **274g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (**274f**) (245 mg, 0,570 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio (55 mg, 2,282 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metilfenil)acético (**274g**) (225 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); MS (ES+): 402,20 (M+1), (ES-): 400,10 (M-1); Análisis calculado para C25H23NO4.HCl; C, 68,57; H, 5,52; Cl, 8,10; N, 3,20; Encontrado C, 68,40; H, 5,51; Cl, 7,97; N, 3,25.

Esquema-275



Preparación de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**275e**)

Paso-1: Preparación de 2-(7-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetato de metilo (**275b**)

Se preparó el compuesto **275b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de metilo (**273b**) (200 mg, 0,743 mmol) en dioxano (10 mL) usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**275a**) (297 mg, 0,892 mmol; CAS# 330794-35-9), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (78 mg, 0,111 mmol) y una solución de K_2CO_3 (308 mg, 2,230 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 7 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-100%), 2-(7-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acetato de metilo (**275b**) (140 mg, 48 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; MS (ES+): 418,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(7-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**275c**)

Se preparó el compuesto **275c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(7-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-

il)acetato de metilo (**275b**) (140 mg, 0,354 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de sodio (42 mg, 1,062 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(7-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**275c**) (132 mg, 98 % de rendimiento) como un jarabe espeso; MS (ES+): 404,1 (M+Na), (ES-) 380,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de 4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**275d**)

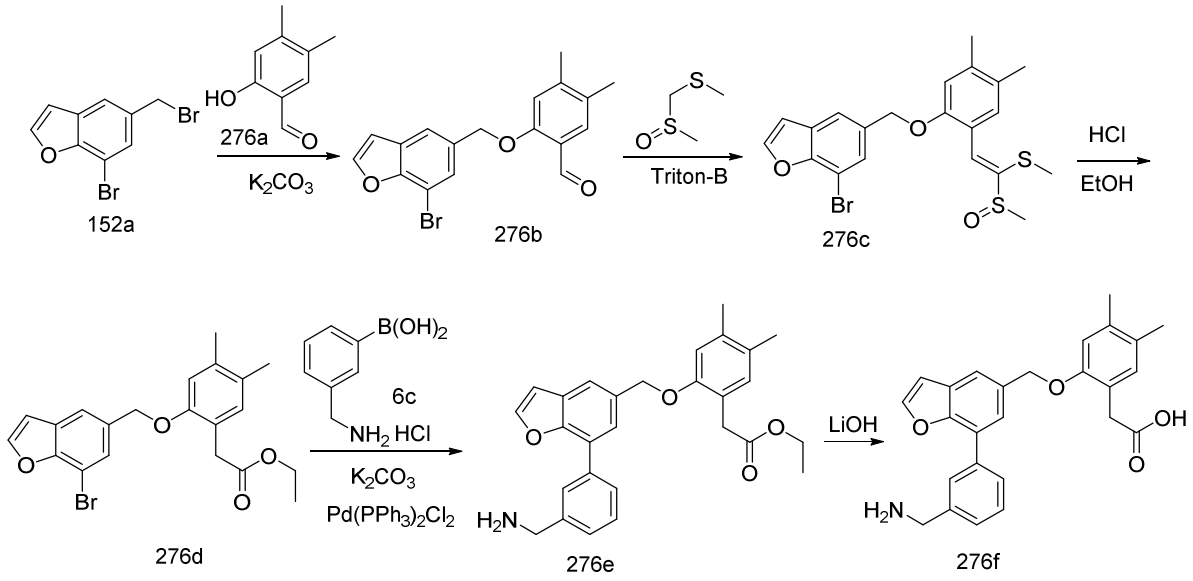
Se preparó el compuesto **275d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido 2-(7-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**275c**) (132 mg, 0,346 mmol) en DMF (4 mL) usando clorhidrato de (1R,3S,5R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**273e**) (132 mg, 0,433 mmol), DIPEA (0,241 mL, 1,384 mmol) y HATU (197 mg, 0,519 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0 hasta 100 % de EtOAc/MeOH=9:1 en hexano], 4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**275d**) (160 mg, 73 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido; MS (ES+): 654,2, 655,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**275e**)

Se preparó el compuesto **275e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**275d**) (150 mg, 0,237 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,183 mL, 2,375 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (**275e**) (65 mg, 0,122 mmol, 51,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,00 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 2,09 (dt, J = 12,9, 5,9 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 0,92 (dt, J = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 0,50 (s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,79; MS (ES+): 532,3, 533,0, (ES-): 530,2, 532,0 (M-1);

Análisis Calculado para $C_{30}H_{27}ClFN_3O_3.HCl,2,25H_2O$: C, 59,17; H, 5,38; Cl, 11,64; N, 6,90; Encontrado; C, 58,96; H, 4,99; Cl, 11,54; N, 7,30.

Esquema-276



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**276f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilbenzaldehído (**276b**)

Se preparó el compuesto **276b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,931 g, 6,66 mmol) usando 2-hidroxi-4,5-dimetilbenzaldehído (**276a**) (1 g, 6,66 mmol), K_2CO_3 (2,76 g, 19,98 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilbenzaldehído (**276b**) (1,96 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ES+): 381,00, 383,00 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((4,5-dimetil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**276c**)

Se preparó el compuesto **276c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilbenzaldehído (**276b**) (1,9 g, 5,29 mmol) en THF (40 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (1,051 g, 8,46 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (1,202 mL, 2,64 mmol) y calentando a reflujo

durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((4,5-dimetil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**276c**) (1,62 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ES+): 465,0, 467,0 (M, M+2).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276d**)

Se preparó el compuesto **276d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((4,5-dimetil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**276c**) (1,6 g, 3,44 mmol) en etanol (50 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,44 mL, 13,75 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de y hexanos), etilo 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276d**) (1,2 g, 84 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276e**)

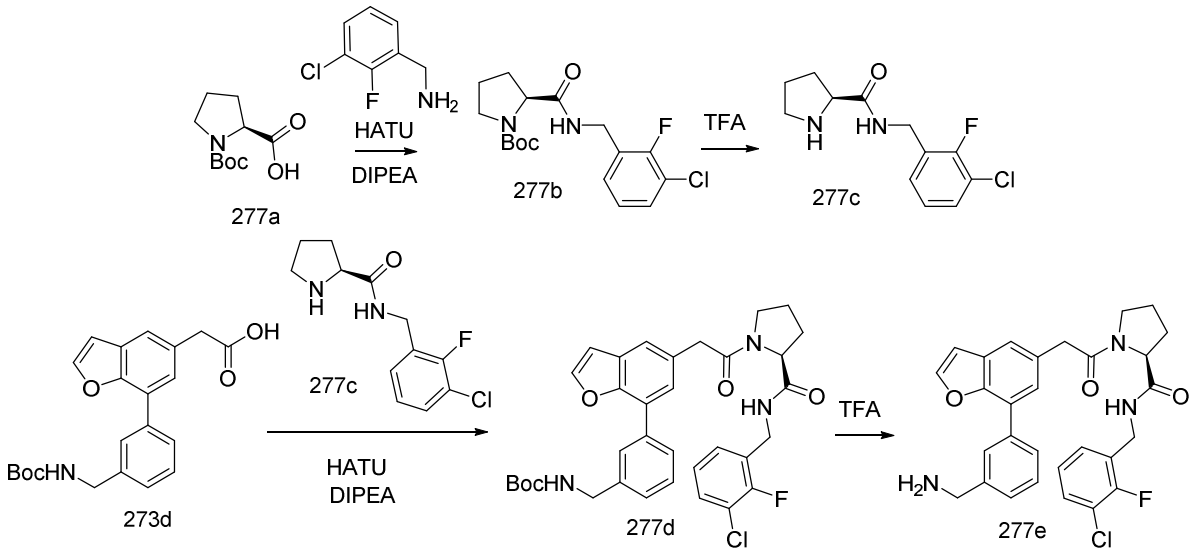
Se preparó el compuesto **276e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276d**) (403 mg, 0,966 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (290 mg, 1,545 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (102 mg, 0,145 mmol) y una solución de K_2CO_3 (400 mg, 2,90 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276e**) (315 mg, 74 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (td, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dt, J =

7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); (MS (ES+): 444,2 (M+1), 442,18 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**276f**)

Se preparó el compuesto **276f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276e**) (300 mg, 0,676 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio (65 mg, 2,71 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**276f**) (150 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (td, J = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (ES+): 416,20 (M+1), (ES-): 414,2 (M-1), HPLC t = 2,42 min, (97,03 %); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 67,09; H, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; Encontrado: C, 67,17; H, 5,77; Cl, 7,58; N, 3,03.

Esquema-277



Preparación de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277e**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**277b**)

Se preparó el compuesto **277b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (**277a**) (3 g, 13,94 mmol) y (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (1,927 mL, 15,33 mmol) en DMF (40 mL) usando HATU (7,95 g, 20,91 mmol) y DIPEA (9,71 mL, 55,8 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 50% DMA 80 en DCM) (S)- 2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**277b**) (4,08 g, 82 % de rendimiento) como un sólido marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 – 8,36 (m, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 1H), 4,46 – 4,21 (m, 2H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 3,45 – 3,22 (m, 2H), 2,23 – 2,02 (m, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 3H), 1,40 y 1,25 (2s, 9H).

Paso-2: Preparación de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277c**)

Se preparó el compuesto **277c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (S)- 2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**277b**) (4 g, 11,21 mmol) en DCM (40 mL) usando TFA (8,64 mL, 112 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 50% de MeOH en DCM), (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277c**) (2,0 g, 7,79 mmol, 69,5 % de rendimiento) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,9,7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,8, 1,0 Hz,1H), 4,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,28 – 4,16 (m, 1H), 3,30 – 3,09 (m, 3H), 2,38– 2,20 (m, 1H), 1,99 – 1,73 (m, 3H).

Paso-3: Preparación de (S)- 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**277d**)

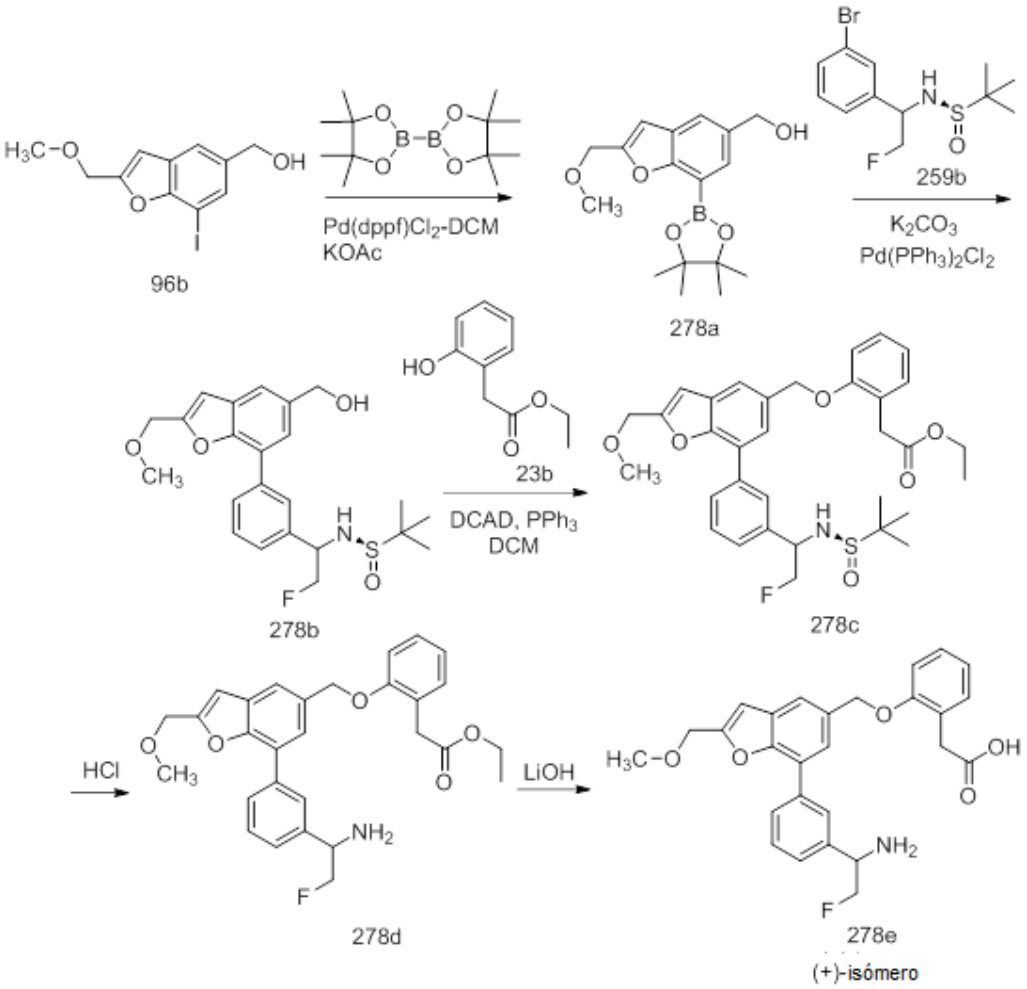
Se preparó el compuesto **277d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**273d**) (200 mg, 0,524 mmol) en DMF (4 mL) usando (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277c**) (243 mg, 0,655 mmol), DIPEA (0,365 mL, 2,097 mmol) y HATU (299 mg, 0,787 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0 hasta 100 % de EtOAc/MeOH=9:1 en hexano], (S)- 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-

butilo (**277d**) (375 mg) como un jarabe traslúcido; MS (ES+): 642,2, 644,2 (M+Na), (ES-): 618,2, 620,2 (M, M-2).

Paso-4: Preparación de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277e**)

Se preparó el compuesto **277e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (S)- 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**277d**) (375 mg, 0,605 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,466 mL, 6,05 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277e**) (142 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 520,1 (M+1), (ES-): 518,2 (M-1).

Esquema-278



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**278e**)

Paso-1: Preparación de (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**278a**)

Se preparó el compuesto **278a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (2 g, 6,29 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (2,395 g, 9,43 mmol), acetato de potasio (1,851 g, 18,86 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,770 g, 0,943 mmol) en dioxano anhidro (35 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 43h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (120g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**278a**) (1,32 g) como una goma marrón; ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,7, 0,7 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Paso-2: Preparación de (R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**278b**)

Se preparó el compuesto **278b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**278a**) (0,5 g, 1,571 mmol) en dioxano (10 mL) usando (-)-(R)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**259b**) (0,608 g, 1,886 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,165 g, 0,236 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,652 g, 4,71 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos), (R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**278b**) (200 mg, 29 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,14 (s, 9H); MS (ES+) 456,1 (M+Na), (ES-) 432,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278c**)

Se preparó el compuesto **278c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**278b**) (200 mg, 0,461 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (151 mg, 0,577 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (104 mg, 0,577 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 237 mg, 0,646 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278c**) (425 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+): 596,2 (M+1), 618,2 (M+Na).

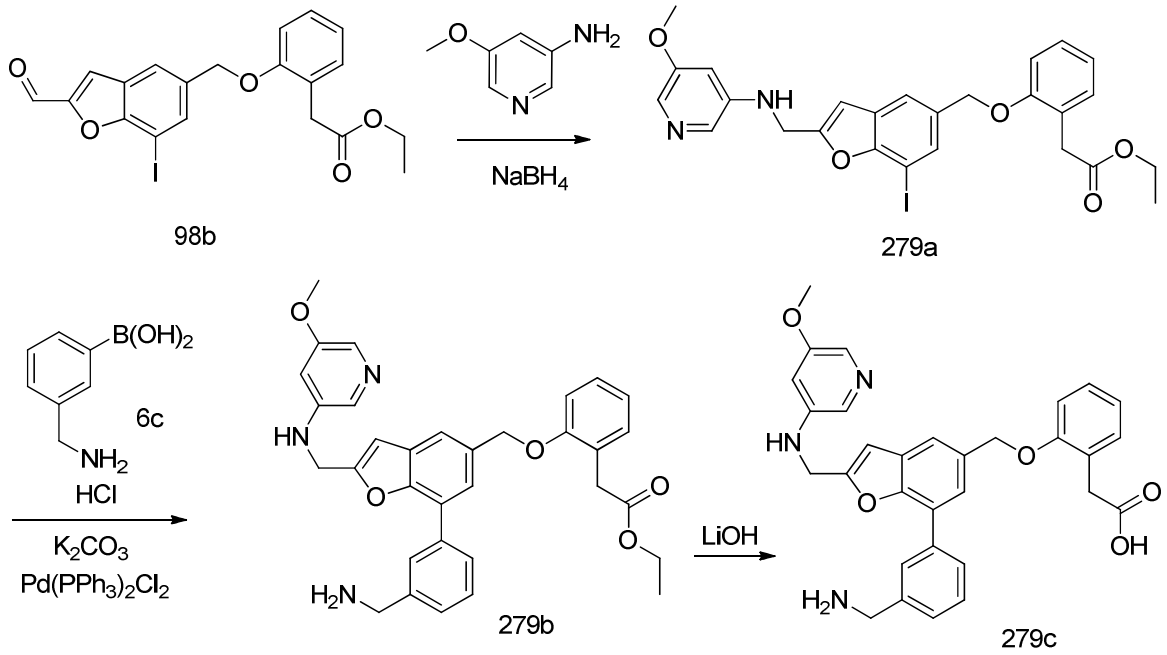
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278d**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278c**) (400 mg, 0,671 mmol) en THF (10 mL) y etanol (2 mL) se agregó HCl acuoso 3 N (0,895 mL, 2,69 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice) para dar 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278d**) (40 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 492,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**278e**)

Se preparó el compuesto **278e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**278d**) (40 mg, 0,081 mmol) en THF/MeOH (2,5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (6 mg, 0,244 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**278e**) (18 mg, 0,039 mmol, 47,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 – 7,99 (m, 1H), 7,96 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 – 7,55 (m, 3H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,94 – 4,71 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ES+): 464,20 (M+1), (ES-): 462,20 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +16,84 (c = 0,19, MeOH).

Esquema-279



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**279c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279a**)

A una suspensión agitada de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (400 mg, 0,862 mmol) en etanol (10 mL) se agregó 5-metoxipiridin-3-amina (118 mg, 0,948 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente, se agregó borohidruro de sodio (65,2 mg, 1,723 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La fase en acetato de etilo se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (30 mL), se secó, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna para dar 2-(2-((7-iodo-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279a**) (290 mg, 59 % de rendimiento) como un material gomoso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 6,67 – 6,56 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,53 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,09 – 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 573,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279b**)

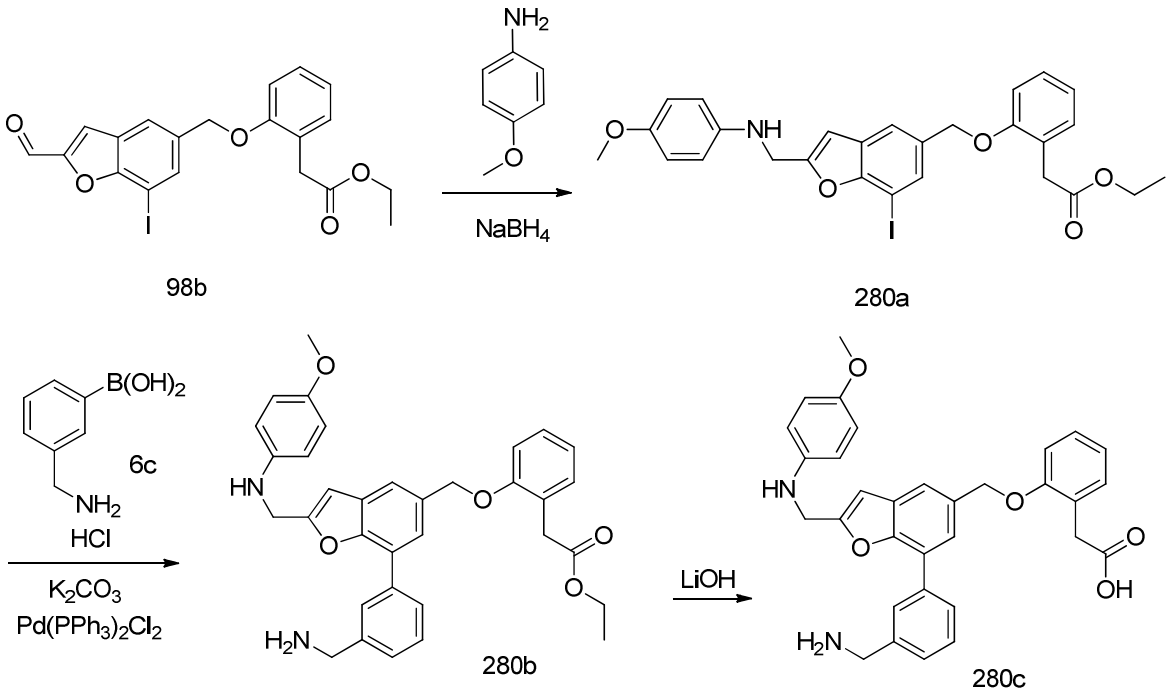
Se preparó el compuesto **279b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279a**) (290 mg, 0,507 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (152 mg, 0,811 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (53,3 mg, 0,076 mmol) y una solución de K_2CO_3 (210 mg, 1,52 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%) seguida por purificación por cromatografía flash en columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279b**) (210 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 2H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,65 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**279c**)

Se preparó el compuesto **279c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**279b**) (210 mg, 0,381 mmol) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (37 mg, 1,523 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((5-metoxipiridin-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**279c**) (155 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 5,6, 3,6, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 6,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,93 – 6,85(m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,70 (s, 2H),

4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 524,20 (M+1), (ES-): 522,2 (M-1).

Esquema-280



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**280c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**280a**)

Se preparó el compuesto **280a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-279 a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (400 mg, 0,862 mmol) en etanol (10 mL) usando 4-metoxianilina (118 mg, 0,948 mmol) y borohidruro de sodio (130 mg, 3,45 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-((7-iodo-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**280a**) (255 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,74 – 6,68 (m, 2H), 6,68 – 6,61 (m, 2H), 5,90 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,41 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**280b**)

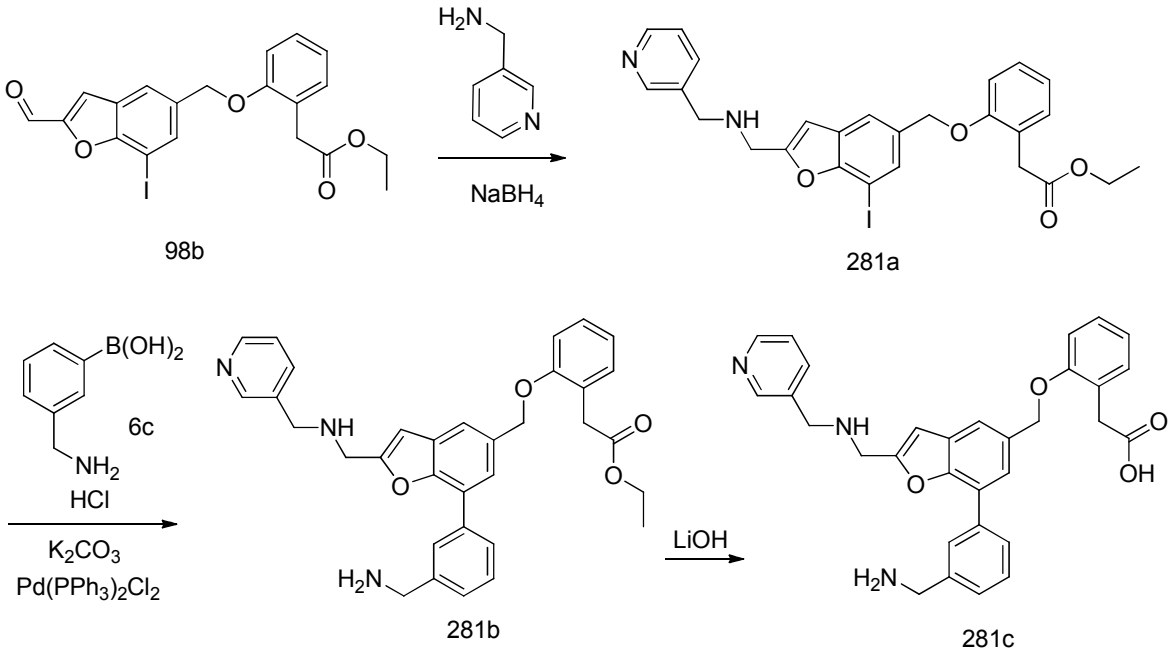
Se preparó el compuesto **280b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**280a**) (250 mg, 0,438 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (131 mg, 0,700 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (46,1 mg, 0,066 mmol) y una solución de K_2CO_3 (181 mg, 1,313 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**280b**) (155 mg, 64 % de rendimiento) como una goma pegajosa incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,76 – 6,68 (m, 2H), 6,71 – 6,61 (m, 2H), 5,85 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,41 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 552,2 (M+1), 573,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**280c**)

Se preparó el compuesto **280c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**280b**) (150 mg, 0,272 mmol) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (26 mg, 1,09 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((4-metoxifenil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**280c**) (110 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 – 8,33 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 – 6,76 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+):

523,20 (M+1), (ES-): 521,3 (M-1); Análisis calculado para $C_{32}H_{30}N_2O_5$,1,75HCl,2H_2O; C, 61,75; H, 5,79; Cl, 9,97; N, 4,50; Encontrado; C, 61,68; H, 5,48; Cl, 9,96; N, 4,62.

Esquema-281



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**281c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281a**)

Se preparó el compuesto **281a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-279 a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (400 mg, 0,862 mmol) en etanol (10 mL) usando piridin-3-ilmetanamina (102 mg, 0,948 mmol) y borohidruro de sodio (130 mg, 3,45 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-((7-iodo-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281a**) (190 mg, 40 % de rendimiento) como un material pegajoso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 557,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281b**)

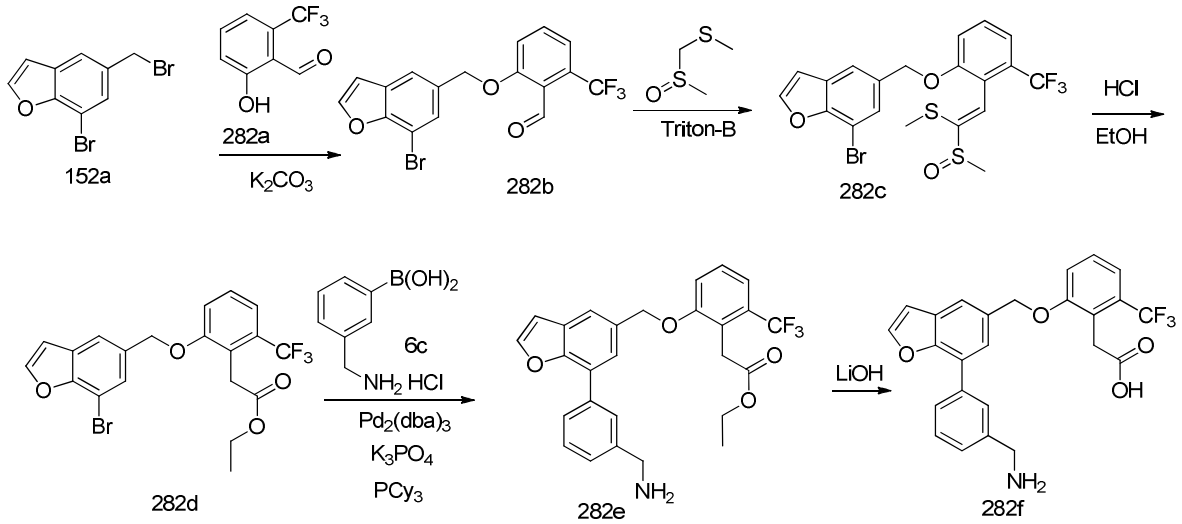
Se preparó el compuesto **281b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281a**) (190 mg, 0,341 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (102 mg, 0,546 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (36 mg, 0,051 mmol) y una solución de K_2CO_3 (142 mg, 1,024 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281b**) (124 mg, 68 % de rendimiento) como una goma pegajosa incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (d, J = 3,1 Hz, 4H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 536,2 (M+1), 558,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**281c**)

Se preparó el compuesto **281c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**281b**) (120 mg, 0,224 mmol) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (22 mg, 0,896 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**281c**) (55 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 – 10,46 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (dt, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 508,20 (M+1), (ES-): 506,2 (M-1);

Análisis calculado para $C_{31}H_{29}N_3O_4$,3HCl3,5H_2O: C, 54,75; H, 5,78; Cl, 15,64; N, 6,18; Encontrado; C, 54,66; H, 5,50; Cl, 15,72; N, 6,09.

Esquema-282



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acético (**282f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehído (**282b**)

Se preparó el compuesto **282b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (0,6613 g, 2,281 mmol) usando 2-hidroxi-6-(trifluorometil)benzaldehído (**282a**) (0,434 g, 2,281 mmol), K_2CO_3 (0,946 g, 6,84 mmol) en DMF (7,5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 20 % de acetato de etilo en hexanos), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehído (**282b**) (150 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 2H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**282c**)

Se preparó el compuesto **282c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)benzaldehído (**282b**) (145mg, 0,363 mmol) en THF (40 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (72,2

mg, 0,581 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (0,083 mL, 0,182 mmol) y calentando a reflujo durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**282c**) (105mg, 57 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,93 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -59,48.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**282d**)

Se preparó el compuesto **282d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-3-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**282c**) (100mg, 0,198 mmol) en etanol (10 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,247 mL, 0,989 mmol) y calentando a reflujo durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0 hasta 100 % de acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**282d**) (37mg, 41 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -59,01.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**282e**)

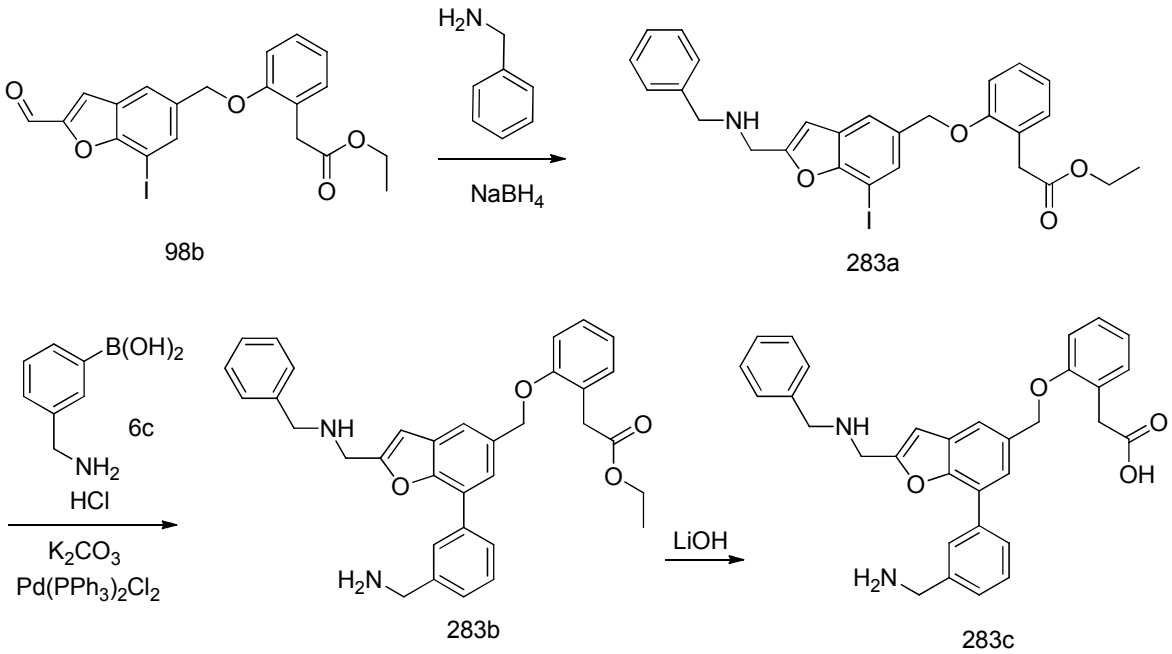
Se preparó el compuesto **282e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**282d**) ((35mg, 0,077 mmol) en dioxano (2 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (17,33 mg, 0,115 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 0,177 mL, 0,230 mmol), triciclohexilfosfina (6,44 mg, 0,023 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 7,65 µmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 45 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (4 g), eluyendo 0 hasta 100 % DMA80 en DCM], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**282e**) (22mg, 59 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,78 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,62 –

7,51 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 1H), 7,25 (td, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 15,6, 2,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ -60,20. MS (ES+): 484,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acético (**282f**)

Se preparó el compuesto **282f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**282e**) (20mg, 0,041 mmol) en MeOH (1 mL), THF (1 mL) usando una solución de hidróxido de litio (4 mg, 0,165 mmol) en agua (0,2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (15 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-(trifluorometil)fenil)acético (**282f**) (11 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,98 (m, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,57 (m, 5H), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,83 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,91; MS (ES+): 456,1(M+1), (ES-): 454,1 (M-1).

Esquema-283



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**283c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-((bencilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283a**)

Se preparó el compuesto **283a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-279 a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (400 mg, 0,862 mmol) en DCM (10 mL) usando bencilamina (0,104 mL, 0,948 mmol) y borohidruro de sodio (65 mg, 1,723 mmol) en etanol (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((2-((bencilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283a**) (334 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 4H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 556,1 (M+1), 578,00 M+Na).

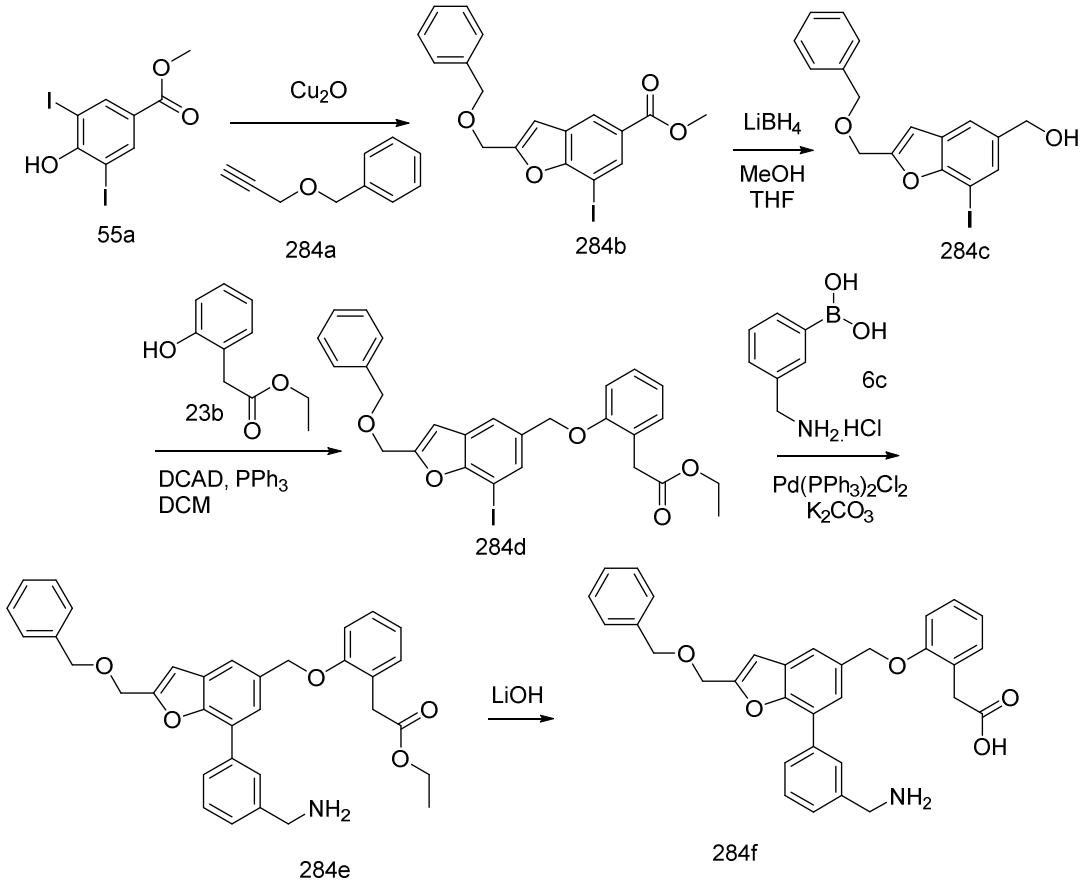
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283b**)

Se preparó el compuesto **283b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-((bencilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283a**) (322 mg, 0,580 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (174 mg, 0,928 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (61,0 mg, 0,087 mmol) y una solución de K_2CO_3 (240 mg, 1,739 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283b**) (210 mg, 68 % de rendimiento) como una goma pegajosa incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 6H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535,3 (M+1), (ES-): 557,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**283c**)

Se preparó el compuesto **283c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**283b**) (200 mg, 0,374 mmol) en THF/MeOH (10:4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (36 mg, 1,496 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**283c**) (145 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1H), 10,07 (s, 2H), 8,51 (s, 3H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 3H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 507,20 (M+1), (ES-): 505,30 (M-1); análisis Calculado para $C_{32}H_{30}N_2O_4$,2HCl,2H_2O: C, 62,44; H, 5,90; Cl, 11,52; N, 4,55; Encontrado: C, 62,61; H, 5,70; Cl, 11,25; N, 4,60.

Esquema-284



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benciloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (2**84f**)

Paso-1: Preparación de 2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**284b**)

Se preparó el compuesto **284b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (2 g, 4,95 mmol) en piridina (8 mL) usando ((prop-2-in-1-iloxi)metil)benceno (**284a**) (0,724 mmol, 4,95 mmol), óxido de cobre(I) (0,354 g, 2,476 mmol) y calentando a 50 °C durante 18 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**284b**) (1,481 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 4H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**284c**)

Se preparó el compuesto **284c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-76 a partir de 2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**284b**) (1 g, 2,368 mmol) en THF (20 mL) usando $LiBH_4$ (2,072 mL, 8,29 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (0,335 mL, 8,29 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24g), eluyendo con EtOAc en hexano], (2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**284c**) (900 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,25 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 5,28 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,68 – 4,65 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,54 (dt, J = 5,9, 0,7 Hz, 2H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284d**)

Se preparó el compuesto **284d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**284c**) (600 mg, 1,522 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (479 mg, 1,826 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (274 mg, 1,522 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 754 mg, 2,055 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284d**) (358 mg, 42 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz,

1H), 7,43 – 7,17 (m, 7H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 579,0 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benciloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284e**)

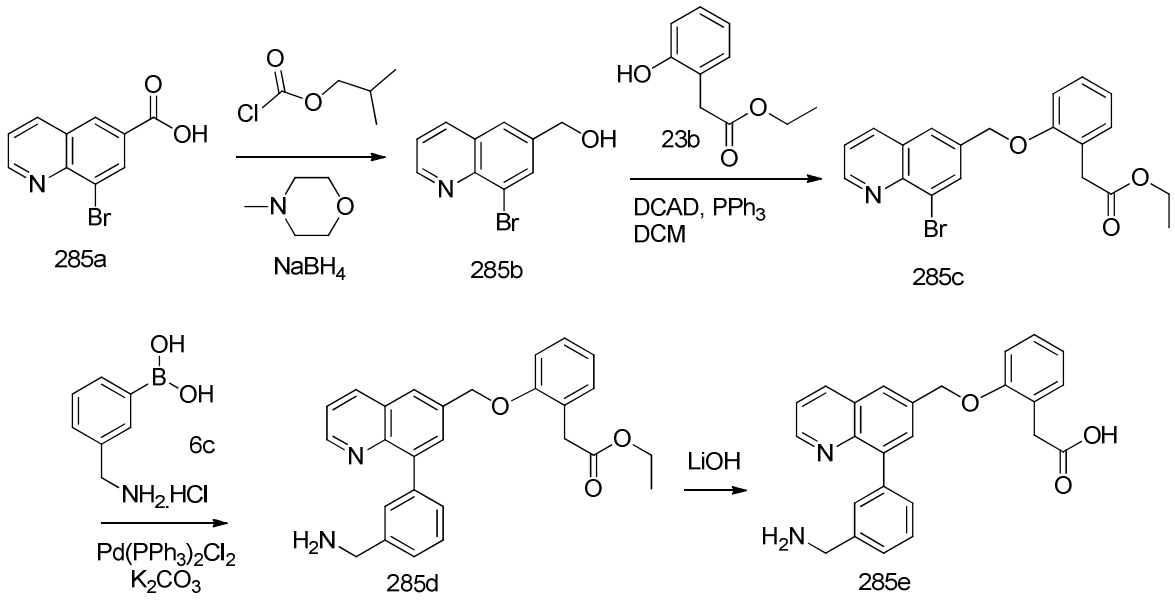
Se preparó el compuesto **284e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-((benciloxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284d**) (350 mg, 0,629 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (118 mg, 0,629 mmol), una solución de K_2CO_3 (261 mg, 1,887 mmol) en agua (2 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (66 mg, 0,094 mmol) y calentando a 100 °C durante 12h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benciloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284e**) (185 mg, 55 % de rendimiento) como un material pegajoso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 4H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 536,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benciloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (2**84f**)

Se preparó el compuesto **284f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benciloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**284e**) (180 mg, 0,336 mmol) en MeOH/THF (2/10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (24 mg, 1,008 mmol) en agua (2,0 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((benciloxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (2**84f**) (29 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 – 8,02 (m, 3H), 7,94 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s,

2H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+) 508,20 (M+1), (ES-) 506,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{32}H_{29}NO_5$,1,2HCl**,1**,5H_2O: C, C, 66,45; H, 5,79; Cl, 7,36; N, 2,42; Encontrado, C, 66,80; H, 5,76; Cl, 7,00; N, 2,46.

Esquema-285



Preparación de ácido 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-il)metoxi)fenil)acético (2**85e**)

Paso-1: Preparación de (8-bromoquinolin-6-il)metanol (**285b**)

Se preparó el compuesto **285b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 8-bromoquinolin-6-carboxílico (**285a**) (1 g, 3,97 mmol; CAS# 791632-21-8) usando N-metilmorfolina (0,523 mL, 4,76 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo (0,625 mL, 4,76 mmol) y $NaBH_4$ (0,450 g, 11,90 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, (8-bromoquinolin-6-il)metanol (**285b**) (660 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,69 (dt, J = 5,8, 0,7 Hz, 2H); MS (ES+): 240,0, 238,0 (M, M+2).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((8-bromoquinolin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**285c**)

Se preparó el compuesto **285c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (8-bromoquinolin-6-il)metanol (**285b**) (650 mg, 2,73 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina (859 mg, 3,28 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (541 mg, 3,0 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1353 mg, 3,69 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación

mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((8-bromoquinolin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**285c**) (690 mg, 63 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**285d**)

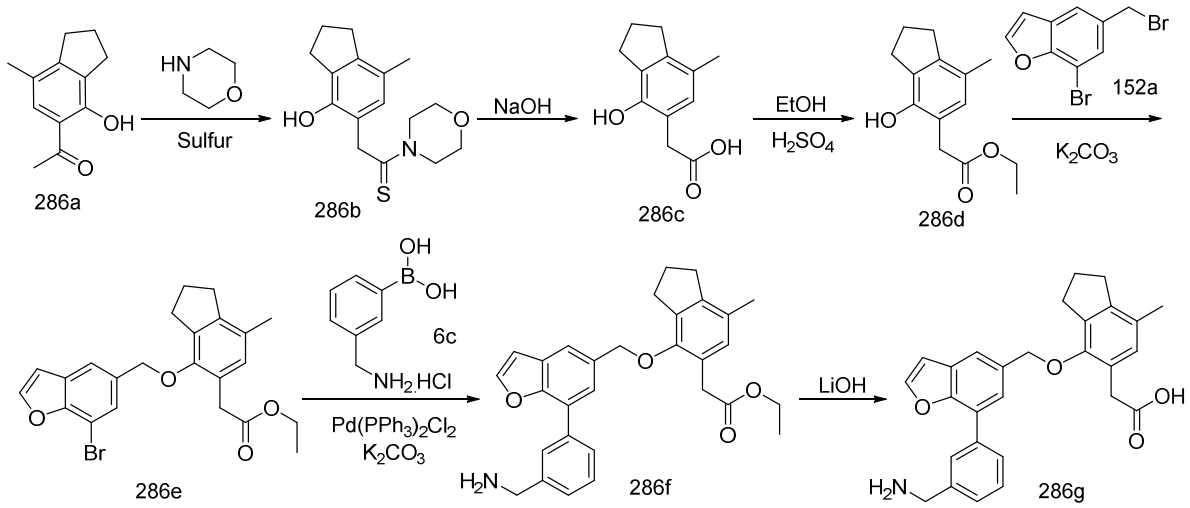
Se preparó el compuesto **285d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((8-bromoquinolin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**285c**) (680 mg, 1,699 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (509 mg, 2,72 mmol), una solución de K_2CO_3 (704 mg, 5,10 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (179 mg, 0,255 mmol) y calentando a 100 °C durante 8 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**285d**) (290 mg, 40 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,53 – 8,42 (m, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,21 – 4,06 (m, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 427 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-il)metoxi)fenil)acético (2**85e**)

Se preparó el compuesto **285e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**285d**) (280 mg, 0,656 mmol) en MeOH/THF (3/10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (63 mg, 2,63 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((8-(3-(aminometil)fenil)quinolin-6-il)metoxi)fenil)acético (**285e**) (5 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,62

(dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,25 (dh, J = 7,6, 1,8 Hz, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,12 (q, J = 6,0, 5,5 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 399,10 (M+1), (ES-): 397,20 (M-1).

Esquema-286



Preparación de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acético (**286g**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-morfolinoetanotiona (**286b**)

Se preparó el compuesto **286b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-265 a partir de 1-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etan-1-ona (**286a**) (1 g, 5,26 mmol; CAS# 175136-13-7) en N-Metil-2-pirrolidinona (3 mL) usando polvo de azufre (0,337 g, 10,51 mmol), morfolina (0,907 mL, 10,51 mmol) y calentando a 130 °C durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice) 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-morfolinoetanotiona (**286b**) (1,15 g, 75 % de rendimiento) como un sólido ocre; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,74 – 3,59 (m, 4H), 3,43 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,11 – 2,05 (m, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 2H); MS (ES+): 292,1 (M+1), 314,1 (M+Na), (ES-): 290,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acético (**286c**)

Se preparó el compuesto **286c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-265 a partir de 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-

morfolinoetanotiona (**286b**) (1,14 g, 3,91 mmol) en etanol (20 mL) y agua (5 mL) usando hidróxido de sodio (0,806 g, 20,15 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acético (**286c**) (704 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,74 (dt, J = 18,2, 7,4 Hz, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (p, J = 7,5 Hz, 2H); MS (ES+): 207,1 (M+1), 229,1 (M+Na), (ES-): 205,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286d**)

Se preparó el compuesto **286d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-265 a partir de ácido 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acético (**286c**) (700 mg, 3,39 mmol) en etanol (20 mL) usando ácido sulfúrico (0,208 mL, 3,90 mmol) y calentando a reflujo durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286d**) (685 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 6,68 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 234,1 (M+1), 257,1 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286e**)

Se preparó el compuesto **286e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (842 mg, 2,90 mmol) usando 2-(4-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286d**) (680 mg, 2,90 mmol), K_2CO_3 (1203 mg, 8,71 mmol) en DMF (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286e**) (700 mg, 54 % de rendimiento) como una espuma blanca; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H);); MS (ES+): 443,1, 445,1 (M, M+2), 465,0, 467,0(M+Na).

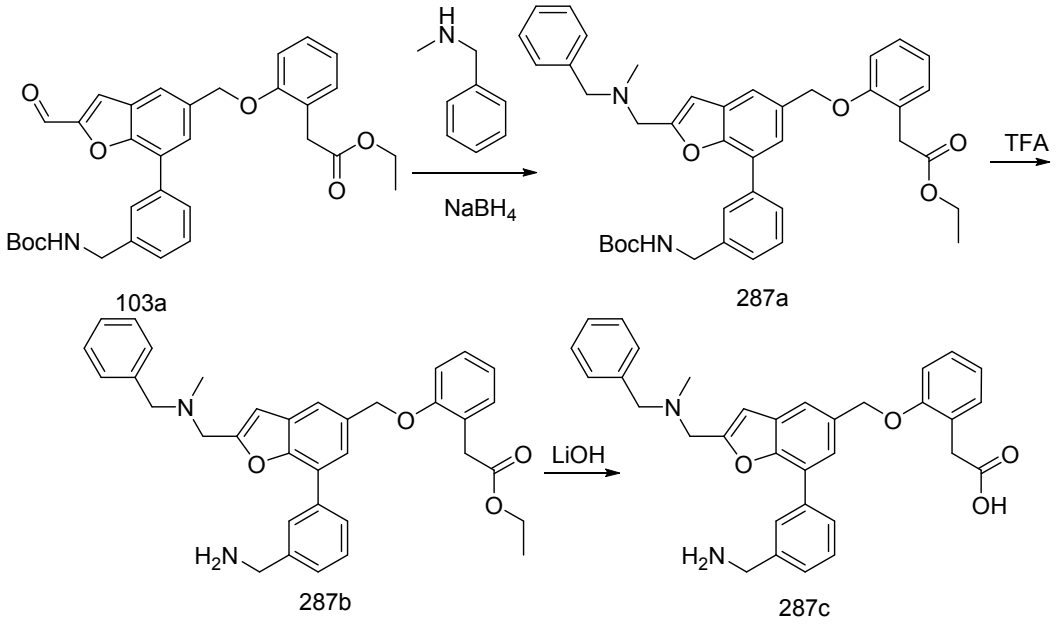
Paso-5: Preparación de 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286f**)

Se preparó el compuesto **286f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286e**) (690 mg, 1,556 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (467 mg, 2,490 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (164 mg, 0,233 mmol), carbonato de potasio (645 mg, 4,67 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 8 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286f**) (590 mg, 81 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (tt, J = 3,3, 1,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,09 – 1,97 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 470,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acético (**286g**)

Se preparó el compuesto **286g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetato de etilo (**286f**) (583 mg, 1,242 mmol) en MeOH (3 mL), THF (15 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (119 mg, 4,97 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acético (**286g**) (320 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,99 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 2H); MS (ES+): 442,02 (M+1), (ES-): 440,2 (M-1); análisis calculado para $C_{28}H_{27}NO_4HCl{,}075H_2O$: C, 68,43; H, 6,05; Cl, 7,21; N, 2,85; Encontrado C, 68,54; H, 6,11; Cl, 7,21; N, 2,84.

Esquema-287



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**287c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-((bencil(metil)amino)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**287a**)

Se preparó el compuesto **287a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-279 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103a**) (500 mg, 0,920 mmol) en THF (20 mL) usando N-metil-1-fenilmetanamina (139 mg, 1,150 mmol) y borohidruro de sodio (87 mg, 2,299 mmol) en etanol (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-((2-((bencil(metil)amino)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**287a**) (330 mg, 55 % de rendimiento) como un jarabe marrón claro; MS (ES+): 649,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**287b**)

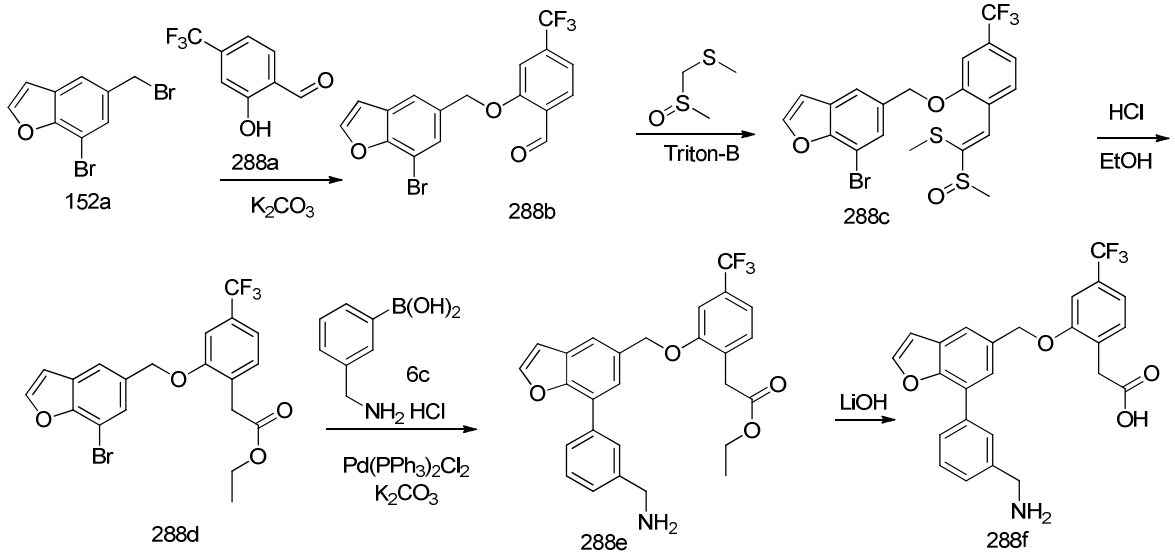
Se preparó el compuesto **287b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-((bencil(metil)amino)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**287a**) (330 mg, 0,509 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,392 mL, 5,09 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-

((bencil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**287b**) (337 mg, 100 % de rendimiento) como un jarabe marrón. MS (ES+): 549,2 (M+1)

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**287c**)

Se preparó el compuesto **287c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**287b**) (337 mg, 0,509 mmol) en THF/MeOH (10:2 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (49 mg, 2,034 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((bencil(metil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**287c**) (174 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,66 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (ddd, J = 5,7, 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (h, J = 1,9 Hz, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,54 – 4,29 (m, 2H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (ES+): 521,20 (M+1), (ES-): 519,20 (M-1); análisis calculado para $C_{33}H_{32}N_2O_4$,2HCl,2H_2O: C, 62,96; H, 6,08; Cl, 11,26; N, 4,45; Encontrado; C, 62,59; H, 5,74; Cl, 11,27; N, 4,31.

Esquema-288



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**288f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (**288b**)

Se preparó el compuesto **288b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,525 g, 5,26 mmol) usando 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (**288a**) (1 g, 5,26 mmol), K_2CO_3 (2,181 g, 15,78 mmol) en DMF (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (**288b**) (2,1 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61,74 (d, J = 4,8 Hz).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**288c**)

Se preparó el compuesto **288c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (**288b**) (2 g, 5,01 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (0,996 g, 8,02 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%, 1,139 mL, 2,505 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**288c**) (1,35 g, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**288d**)

Se preparó el compuesto **288d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**288c**) (1,34 g, 2,65 mmol) en etanol (50 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,326 mL, 5,30 mmol) y calentando a reflujo durante 15 h.

Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**288d**) (961 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60,77; MS (ES+): 480,9 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**288e**)

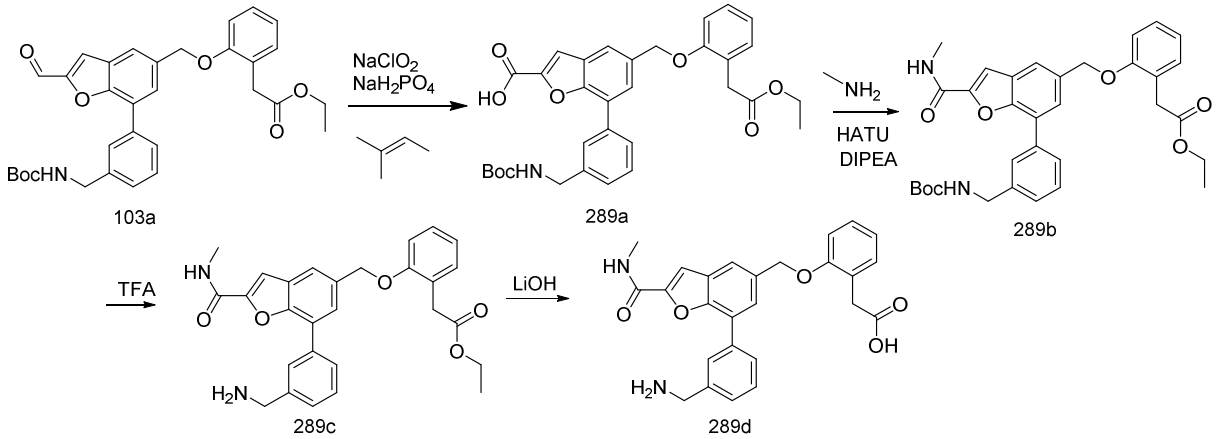
Se preparó el compuesto **288e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**288d**) (0,95 g, 2,078 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,623 g, 3,32 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,219 g, 0,312 mmol), carbonato de potasio (0,861 g, 6,23 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 12 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**288e**) (910 mg, 91 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; MS (ES+): 484-2 (M+1)

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**288f**)

Se preparó el compuesto **288f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**288e**) (910 mg, 1,882 mmol) en MeOH (2 mL), THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio (180 mg, 7,53 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**288f**) (450 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco amarillento; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 – 7,87 (m, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -

60,72; MS (ES+): 456,10 (M+1); análisis calculado para MF: $C_{25}H_{20}F_3NO_4$.HCl,0,75H_2O; C, 59,41; H, 4,49; Cl, 7,01; N, 2,77; Encontrado; C, 59,20; H, 4,54; Cl, 6,94; N, 2,75.

Esquema-289



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**289d**)

Paso-1: Preparación de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxílico (**289a**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-((tert-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103 a**) (1,5 g, 2,76 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y *t*-BuOH (60 mL) se agregó agua (5 mL), fosfato diácido de sodio (0,662 g, 5,52 mmol) y 2-metil-2-buteno (2,92 mL, 27,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió con agua helada bath y se agregó clorito de sodio (1,560 g, 13,80 mmol) en agua (5 mL) y se agitó en frío durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (50 mL) y acetato de etilo (200 mL). La suspensión se filtró a través de Celite y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxílico (**289a**) (650 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 582,2 (M+Na), (ES-): 558,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**289b**)

Se preparó el compuesto **288b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxílico (**289a**) (200 mg, 0,357 mmol) y metenamina

(14 mg, 0,447 mmol) en DMF (3 mL) usando HATU (204 mg, 0,536 mmol) y DIPEA (0,249 mL, 1,430 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0 hasta 100 % de EtOAc/MeOH = 9:1 en hexano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**289b**) (148 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 2H), 7,86 – 7,77 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 14,7, 6,9 Hz, 2H), 7,39 – 7,19 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 2,1 Hz, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 595,3 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**289c**)

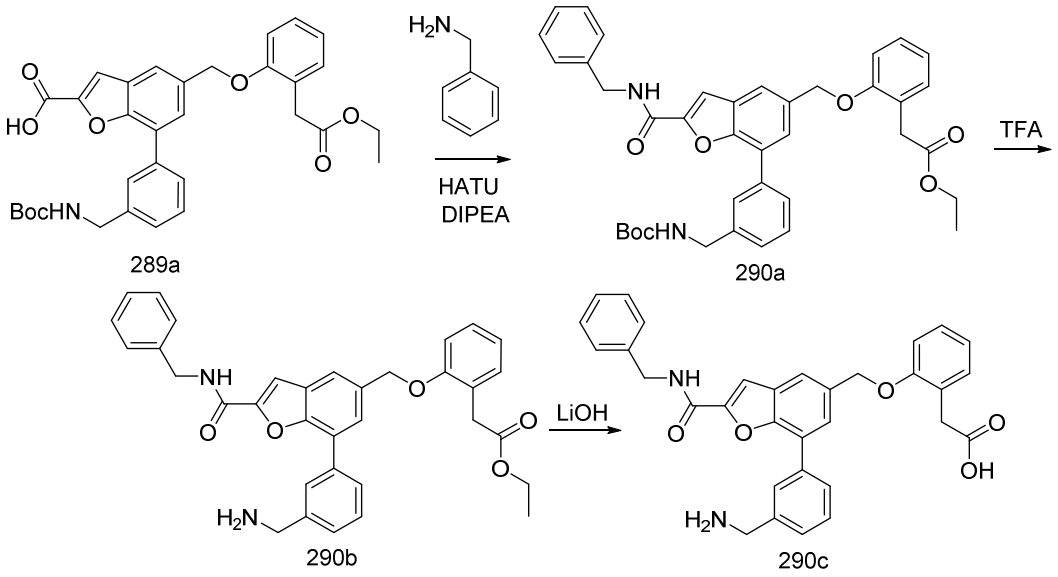
Se preparó el compuesto **289c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**289b**) (148 mg, 0,258 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,199 mL, 2,58 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**289c**) (152 mg) como un jarabe marrón; MS (ES+): 473,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**289d**)

Se preparó el compuesto **289d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**289c**) (152 mg, 0,259 mmol) en THF/MeOH (10:2 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (25 mg, 1,037 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**289d**) (52 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,17 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H); MS (ES+): 445,20 (M+1), (ES-): 443,10 (M-1).

Esquema-290



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(bencilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**290c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(bencilcarbamoil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**290a**)

Se preparó el compuesto **290a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-2-carboxílico (**289a**) (200 mg, 0,357 mmol) y fenilmetanamina (47,9 mg, 0,447 mmol) en DMF (3 mL) usando HATU (204 mg, 0,536 mmol) y DIPEA (0,249 mL, 1,430 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0 hasta 100 % de EtOAc/MeOH = 9:1 en hexano), 2-(2-((2-(bencilcarbamoil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**290a**) (520 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,86 – 7,76 (m, 3H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 6H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,38 (d, J = 3,6 Hz, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

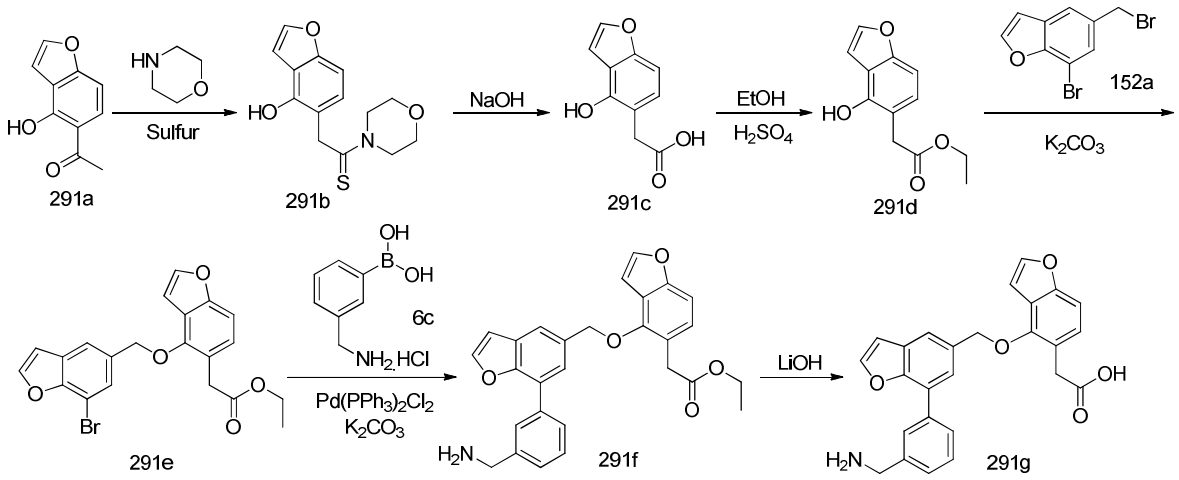
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(bencilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**290b**)

Se preparó el compuesto **290b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(bencilcarbamoil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**290a**) (520 g, 802 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (618 mL, 8,015 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(bencilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**290b**) (531 g) como un jarabe marrón; MS (ES+): 549,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(bencilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**290c**)

Se preparó el compuesto **290c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(bencilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**290b**) (531 mg, 0,801 mmol) en THF/MeOH (10:3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (77 mg, 3,21 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 100 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(bencilcarbamoil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**290c**) (110 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 521,20 (M+1), (ES-): 519,20 (M-1).

Esquema-291



Preparación de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acético (**291g**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-1-morfolinoetanotiona (**291b**)

Se preparó el compuesto **291b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-265 a partir de 1-(4-hidroxibenzofuran-5-il)etanona (**291a**) [(1 g, 5,68 mmol; CAS# 69722-46-9; preparada de acuerdo con el procedimiento informado por Satyavani, Susarla R. et al; en Medicinal Chemistry Research, 24(2), 842-850; 2015)] en N-Metil-2-pirrolidinona (3 mL) usando polvo de azufre (0,364 g, 11,35 mmol), morfolina (0,979 mL, 11,35 mmol) y calentando a 130 °C durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-1-morfolinoetanotiona (**291b**) (1,85 g) como un sólido ocre; MS (ES+): 278,0 (M+1), 276,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acético (**291c**)

Se preparó el compuesto **291c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-265 a partir de 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)-1-morfolinoetanotiona (**291b**) (1,85 g, 6,67 mmol) en etanol (50 mL) y agua (10 mL) usando hidróxido de sodio (1,467 g, 36,7 mmol) y calentando a reflujo durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acético (**291c**) (1,2 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES-): 190,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetato de etilo (**291d**)

Se preparó el compuesto **291d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-265 a partir de ácido 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acético (**291c**) (1,18 g, 6,14 mmol) en etanol (25 mL) usando ácido sulfúrico (0,393 mL, 7,37 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos),

2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetato de etilo (**291d**) (285 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 243,0 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**291e**)

Se preparó el compuesto **291e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (424 mg, 1,462 mmol) usando 2-(4-hidroxibenzofuran-5-il)acetato de etilo (**291d**) (280 mg, 1,271 mmol), K_2CO_3 (527 mg, 3,81 mmol) en DMF (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**291e**) (407 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

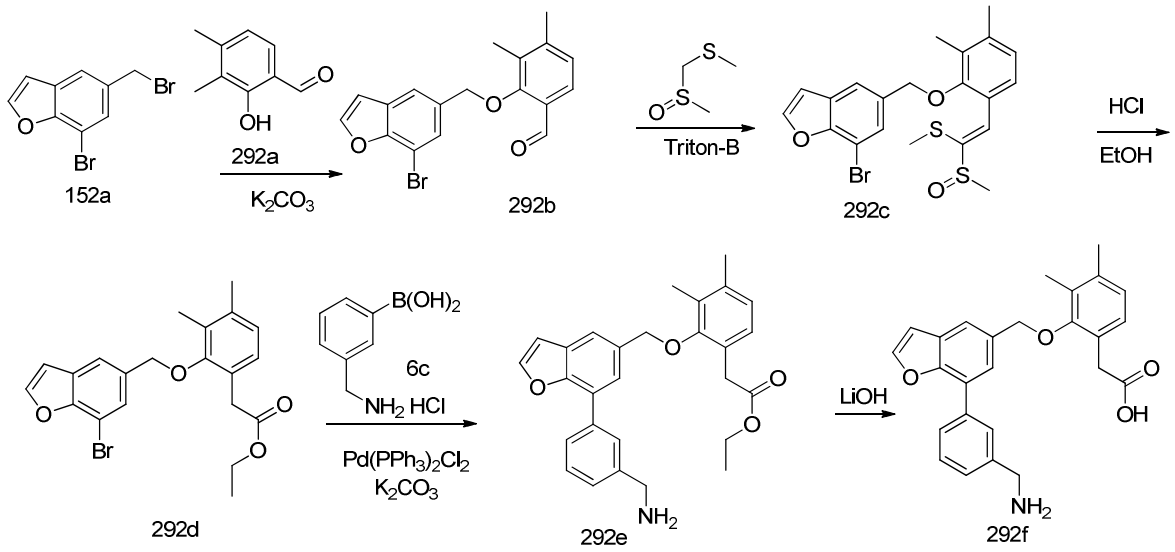
Paso-5: Preparación de 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**291f**)

Se preparó el compuesto **291f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**291e**) (395 mg, 0,920 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (276 mg, 1,472 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (97 mg, 0,138 mmol), carbonato de potasio (382 mg, 2,76 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 12 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**291f**) (322 mg, 77 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 456,2 (M+1), 478,1 (M+Na).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acético (**291g**)

Se preparó el compuesto **291g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**291f**) (315 mg, 0,692 mmol) en MeOH (3 mL), THF (15 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (66 mg, 2,77 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(4-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acético (**291g**) (124 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,14 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 428,20 (M+1), (ES-): 426,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{21}NO_5$.HCl,2H_2O: C, 62,46; H, 5,24; Cl, 7,09; N, 2,80; Encontrado: C, 62,60; H, 5,00; Cl, 7,38; N, 2,81.

Esquema-292



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**292f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilbenzaldehído (**292b**)

Se preparó el compuesto **292b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,931 g, 6,66 mmol)

usando 2-hidroxi-3,4-dimetilbenzaldehído (**292a**) (1 g, 6,66 mmol), K_2CO_3 (2,76 g, 19,98 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilbenzaldehído (**292b**) (2,31 g, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((2,3-dimetil-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**292c**)

Se preparó el compuesto **292c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilbenzaldehído (**292b**) (2,3 g, 6,40 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (1,273 g, 10,24 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%, 1,455 mL, 3,20 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((2,3-dimetil-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**292c**) (2,24 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 4,89 – 4,70 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); MS (ES+): 465,00, 467,00 (M, M+2).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292d**)

Se preparó el compuesto **292d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((2,3-dimetil-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**292c**) (2,2 g, 4,73 mmol) en etanol (50 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,363 mL, 9,45 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292d**) (645 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 – 6,88 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,00, 419,00 (M, M+2).

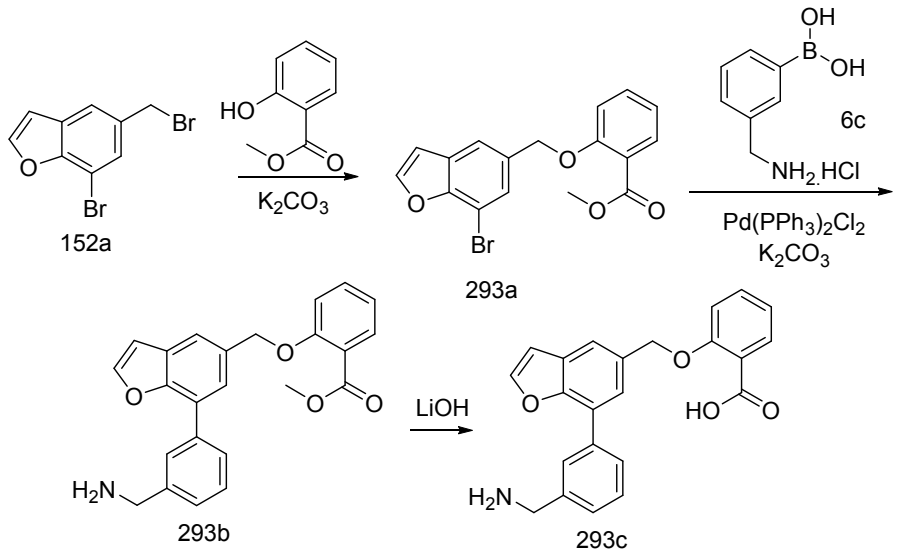
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292e**)

Se preparó el compuesto **292e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292d**) (635 mg, 1,522 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (456 mg, 2,435 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (160 mg, 0,228 mmol), carbonato de potasio (631 mg, 4,57 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292e**) (450 mg, 67 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**292f**)

Se preparó el compuesto **292f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292e**) (420 mg, 0,947 mmol) en MeOH (5 mL), THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio (91 mg, 3,79 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**292f**) (295 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,41 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (ES+): 416,10 (M+1), (ES-): 414,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 68,42; H, 5,85; Cl, 7,77; N, 3,07; Encontrado: C, 68,23; H, 5,84; Cl, 7,90; N, 3,24.

Esquema-293



Preparación de ácido 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoico (**293c**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzoato de metilo (**293a**)

Se preparó el compuesto **293a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (0,953 g, 3,29 mmol) usando 2-hidroxibenzoato de metilo (0,5 g, 3,29 mmol), K_2CO_3 (1,363 g, 9,86 mmol) en DMF (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzoato de metilo (**293a**) (979 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoato de metilo (**293b**)

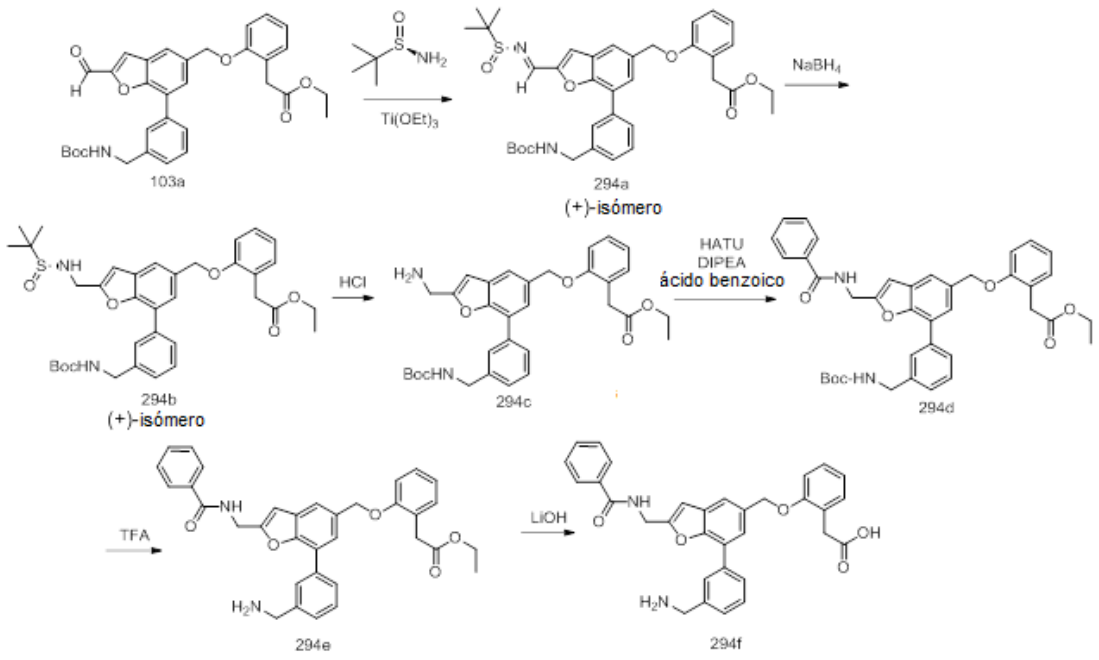
Se preparó el compuesto **293b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzoato de metilo (**293a**) (945 mg, 2,62 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (785 mg, 4,19 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (275 mg, 0,392 mmol), carbonato de potasio (1085 mg, 7,85 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en

columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoato de metilo (**293b**) (750 mg, 74 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 1,8, 0,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 4H), 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,09 – 6,98 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); MS (ES+): 388,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoico (**293c**)

Se preparó el compuesto **293c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoato de metilo (**293b**) (750 mg, 1,936 mmol) en MeOH (5 mL), THF (10 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (185 mg, 7,74 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], ácido 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzoico (**293c**) (540 mg, 75 % de rendimiento) sal clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 4H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,14 (s, 2H); MS (ES+): 374,10 (M+1), (ES-): 372,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{19}NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 66,67; H, 4,99; Cl, 8,56; N, 3,38; Encontrado: C, 66,96; H,4,96; Cl, 8,47; N, 3,38.

Esquema-294



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**294f**)

Paso-1: Preparación de (+)-(R,E)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294a**)

Se preparó el compuesto **294a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-258 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-formilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**103a**) (2,00 g, 3,68 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,557 g, 4,60 mmol), tetraetoxititanio (1,543 mL, 7,36 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 120 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 35%)], (+)-(R,E)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294a**) (2,24 g, 96 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,57 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,20 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +112,50 (c = 0,72, MeOH).

Paso-2: Preparación de (+)-(R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294b**)

Se preparó el compuesto **294b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-258 a partir de (+)-(R,E)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294a**) (1,78 g, 2,75 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) y metanol (10 mL) usando borohidruro de sodio (0,312 g, 8,26 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 40 g, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos (0 hasta 100%)], (+)-(R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294b**) (1,45 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 3H), 7,33 – 7,18 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 5,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 671,3 (M+Na); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +4,0 (c = 0,10, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294c**)

A una solución agitada de (+)-(R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294b**) (1,45 g, 2,235 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó solución de HCl en agua 3 N (0,745 mL, 2,235 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo agregando solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase en THF se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g) para dar 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294c**) (1,217 g, 100 % de rendimiento) como un jarabe marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (dd, J = 6,4, 1,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 567,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((2-(benzamidometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294d**)

Se preparó el compuesto **294d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294c**) (250 mg, 0,459 mmol) y ácido benzoico (84 mg, 0,689 mmol) en DMF (3 mL) usando HATU (262 mg, 0,689 mmol) y DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 100 % de EtOAc en hexano), 2-(2-((2-(benzamidometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294d**) (174 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 2H), 7,84 – 7,70 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,38 (m, 5H), 7,32 – 7,16 (m, 4H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294e**)

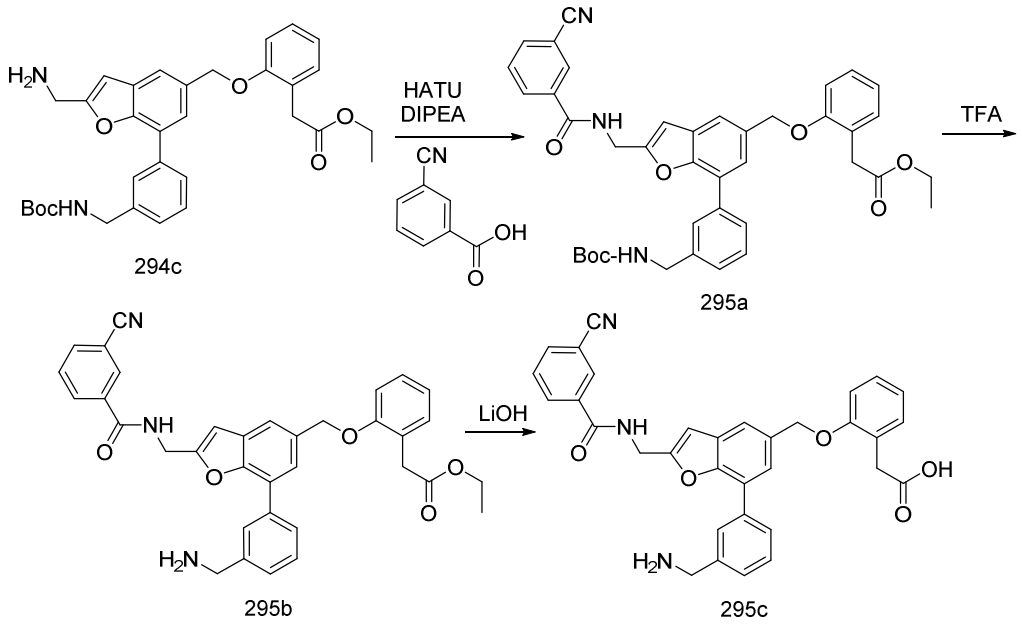
Se preparó el compuesto **294e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(benzamidometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294d**) (175 mg, 0,270 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,208 mL, 2,70 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294e**) (148 mg) como un jarabe marrón claro. MS (ES+): 549,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**294f**)

Se preparó el compuesto **294f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294e**) (148 mg, 0,270 mmol) en MeOH (2 mL), THF (15 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (26 mg, 1,079 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(benzamidometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**294f**) (25 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 9,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,03 (d, J = 2,1

Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 6,7, 1,6 Hz, 3H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,44 (m, 5H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 522,20 (M+1), (ES-): 519,20 (M-1).

Esquema-295



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**295c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**295a**)

Se preparó el compuesto **295a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294c**) (250 mg, 0,459 mmol) y ácido 3-cianobenzoico (101 mg, 0,689 mmol) en DMF (3 mL) usando HATU (262 mg, 0,689 mmol) y DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**295a**) (243 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 1H), 8,03 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 3H), 7,63 (d, J = 1,6

Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,69 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 574,2 (M+1 -100).

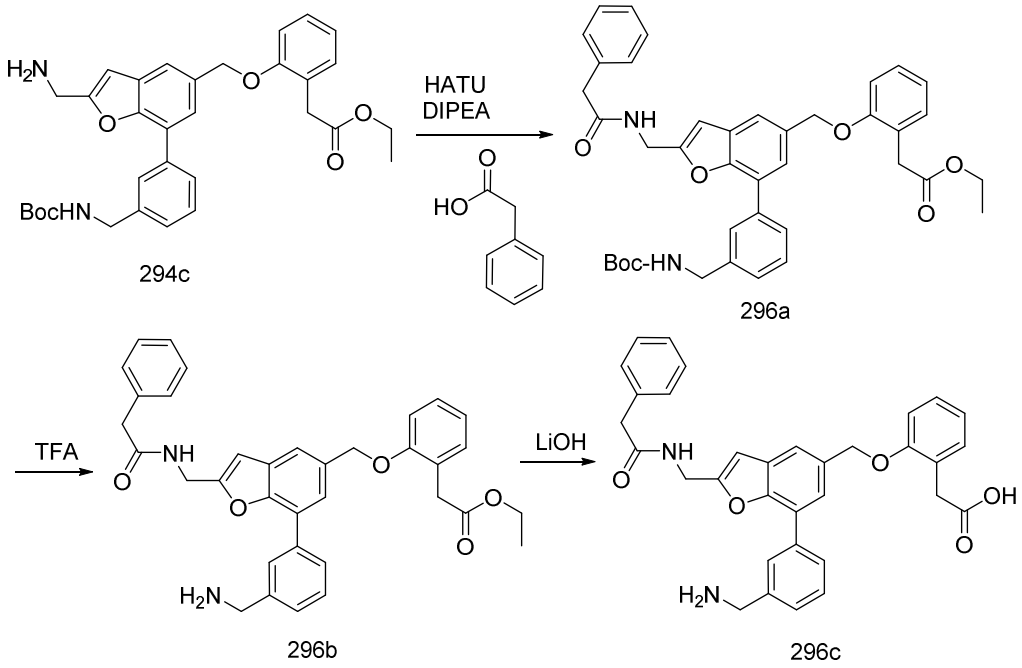
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**295b**)

Se preparó el compuesto **295b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**295a**) (240 mg, 0,356 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,326 mL, 4,23 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**295b**) (204 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 574,2 (M+1), (ES-): 572,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**295c**)

Se preparó el compuesto **295c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**295b**) (204 mg, 0,356 mmol) en MeOH (2 mL), THF (15 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (34 mg, 1,423 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((3-cianobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**295c**) (30 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 9,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 3H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 546,20 (M+1), (ES-): 544,20 (M-1).

Esquema-296



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**296c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**296a**)

Se preparó el compuesto **296a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294c**) (250 mg, 0,459 mmol) y ácido 2-fenilacético (94 mg, 0,689 mmol) en DMF (3 mL) usando HATU (262 mg, 0,689 mmol) y DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**296a**) (300 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 3H), 7,34 – 7,17 (m, 8H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 585,2 (M-100+Na).

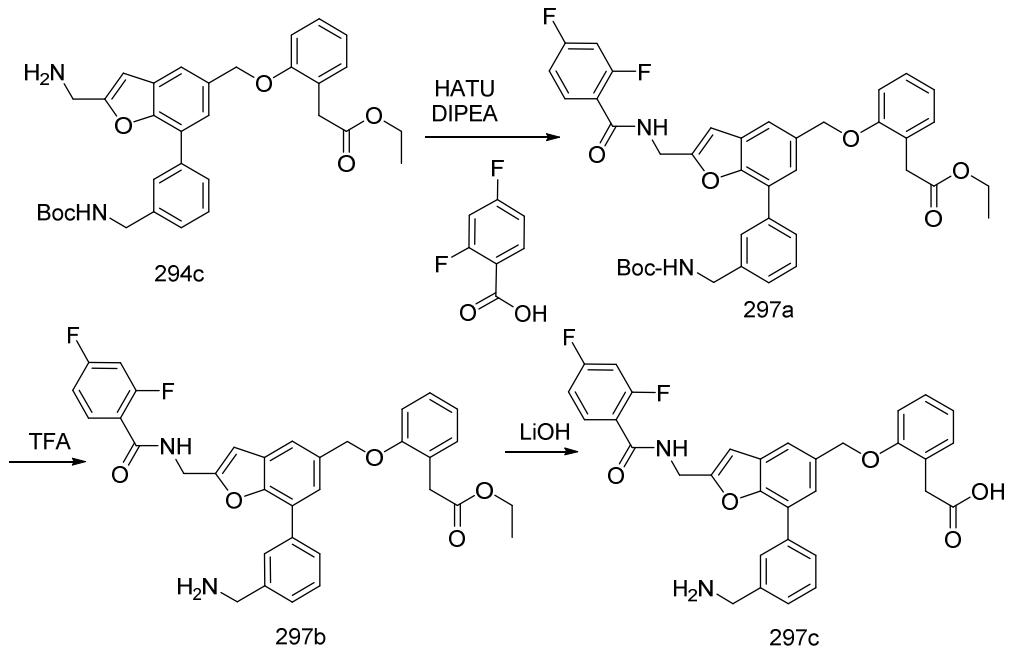
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**296b**)

Se preparó el compuesto **296b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**296a**) (245 mg, 0,370 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,285 mL, 3,70 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**296b**) (200 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 563,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**296c**)

Se preparó el compuesto **296c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**296b**) (200 mg, 0,355 mmol) en MeOH (2 mL), THF (15 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (34 mg, 1,423 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2-fenilacetamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**296c**) (70 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,75 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 535,20 (M+1), (ES-): 533,20 (M-1).

Esquema-297



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**297c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**297a**)

Se preparó el compuesto **297a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**294c**) (250 mg, 0,459 mmol) y ácido 2,4-difluorobenzoico (109 mg, 0,689 mmol) en DMF (3 mL) usando HATU (262 mg, 0,689 mmol) y DIPEA (0,320 mL, 1,836 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**297a**) (312 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 9,0, 7,0 Hz, 3H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,14 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -106,29 (d, J = 9,3 Hz), -109,33 (d, J = 9,3 Hz).

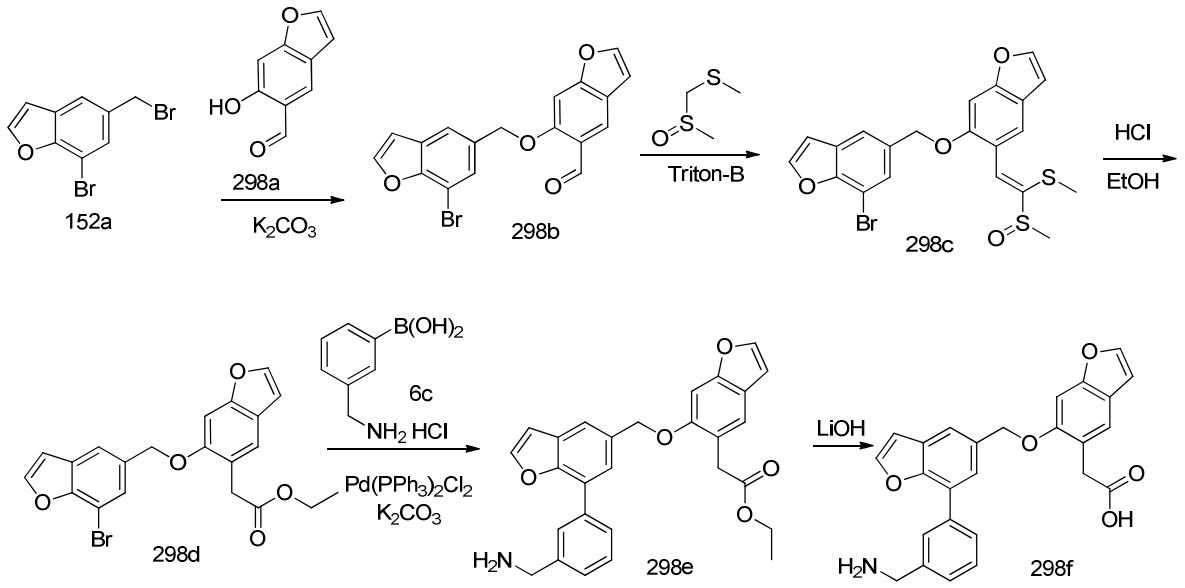
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**297b**)

Se preparó el compuesto **297b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**297a**) (305 mg, 0,445 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,343 mL, 4,45 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**297b**) (260 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 585,2 (M+1), (ES-): 583,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**297c**)

Se preparó el compuesto **297c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**297b**) (148 mg, 0,253 mmol) en MeOH (2 mL), THF (15 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (24 mg, 1,013 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((2,4-difluorobenzamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**297c**) (15 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 – 9,01 (m, 1H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 3H), 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -106,16 (d, J = 10,2 Hz), -109,33; MS (ES+): 557,20 (M+1), (ES-): 555,20 (M-1).

Esquema-298



Preparación de ácido 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acético (**298f**)

Paso-1: Preparación de 6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**298b**)

Se preparó el compuesto **298b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,413 g, 4,87 mmol) usando 6-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**298a**) (790 mg, 4,87 mmol; CAS# 20073-22-7; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Sairam, Mudulkar et al; en Tetrahedron Letters, 56(11), 1338-1343; 2015), K_2CO_3 (2,021 g, 14,62 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**298b**) (1,73 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-(((5-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-6-il)oxi)metil)benzofurano (**298c**)

Se preparó el compuesto **298c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**298b**) (1,70 g, 4,58 mmol) en THF (40 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (0,910 g, 7,33 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%, 1,041 mL, 2,290 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 7-bromo-5-(((5-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-6-il)oxi)metil)benzofurano (**298c**) (1,78 g, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**298d**)

Se preparó el compuesto **298d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-(((5-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-6-il)oxi)metil)benzofurano (**298c**) (1,7 g, 3,56 mmol) en etanol (50 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,56 mL, 14,24 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**298d**) (1,06 g, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**298e**)

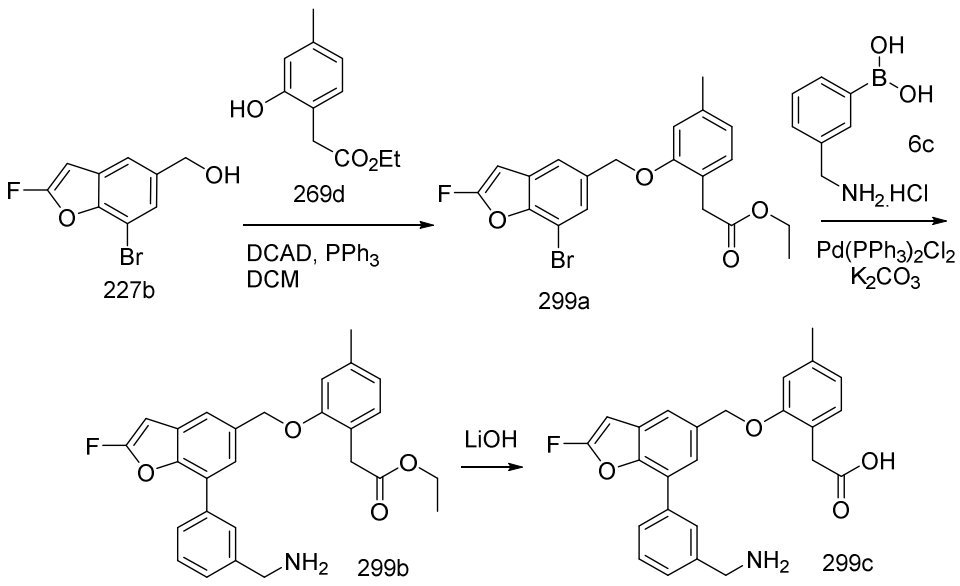
Se preparó el compuesto **298e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(6-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**298d**) (475 mg, 1,107 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (259 mg, 1,383 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (117 mg, 0,166 mmol), carbonato de potasio (459 mg, 3,32 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 12 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**298e**) (450 mg, 89 % de rendimiento) como un material pegajoso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (tt, J = 3,6, 1,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H),

7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 456,1 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acético (**298f**)

Se preparó el compuesto **298f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acetato de etilo (**298e**) (450 mg, 0,988 mmol) en MeOH (5 mL), THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio (95 mg, 3,95 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (150g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(6-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-5-il)acético (**298f**) (250 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,67 (s, 2H); MS (ES+): 428,10 (M+1), (ES-): 426,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{21}NO_5$.HCl.H_2O: C, 64,80; H, 5,02; Cl, 7,36; N, 2,91; Encontrado: C, 65,00; H, 4,91; Cl, 7,40; N, 3,01.

Esquema-299



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (2**99c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299a**)

Se preparó el compuesto **299a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**) (600 mg, 2,449 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina (771 mg, 2,94 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (523 mg, 2,69 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1214 mg, 3,31 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299a**) (425 mg, 1,009 mmol, 41,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 6,73 (ddd, J = 7,4, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,46; MS (ES+): 421,00, 423,00 (M, M+2).

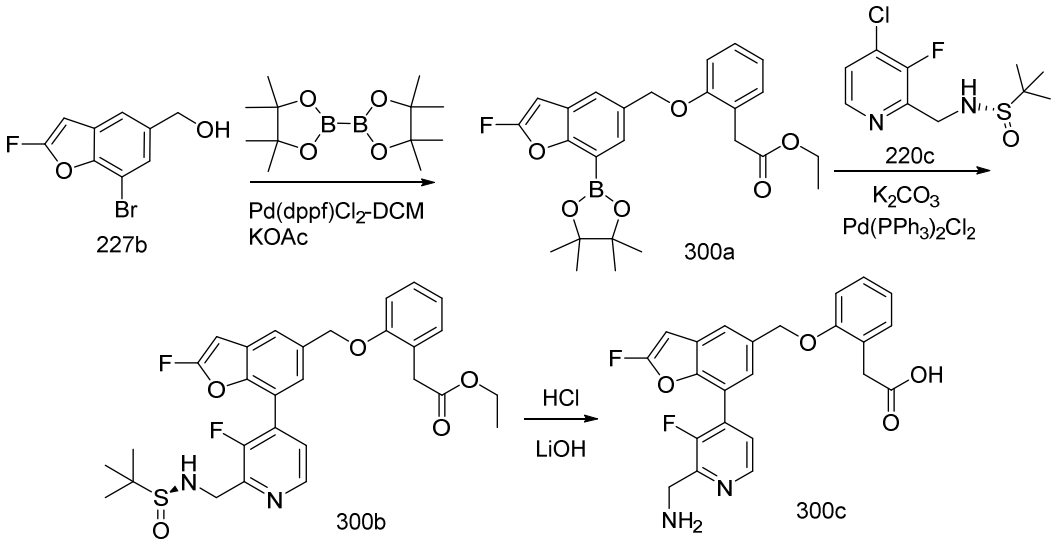
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299b**)

Se preparó el compuesto **299b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299a**) (412 mg, 0,978 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (211 mg, 1,125 mmol), una solución de K_2CO_3 (406 mg, 2,93 mmol) en agua (2 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (103 mg, 0,147 mmol) y calentando a 100 °C durante 7 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299b**) (245 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 6,77 – 6,69 (m, 1H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,74; MS (ES+): 448,2 (M+1), (ES-): 446,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (2**99c**)

Se preparó el compuesto **299c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299b**) (230 mg, 0,514 mmol) en MeOH/THF (2/10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (49 mg, 2,056 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (columna C-18, 150 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%), sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (2**99c**) (160 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,57; MS (ES+): 420,10 (M+1), (ES-): 418,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FNO_4.HCl.H_2O$: C, 63,36; H, 5,32; Cl, 7,48; N, 2,96; Encontrado; C, 63,79; H, 5,57; Cl, 7,04; N, 3,03.

Esquema-300



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**300c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**300a**)

Se preparó el compuesto **300a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**) (1,00 g, 2,456 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,935 g, 3,68 mmol), acetato de potasio (0,723 g, 7,37

mmol) y Pd(dppf)Cl_2 -DCM (0,201 g, 0,246 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-20 %], 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**300a**) (910 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,69.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**300b**)

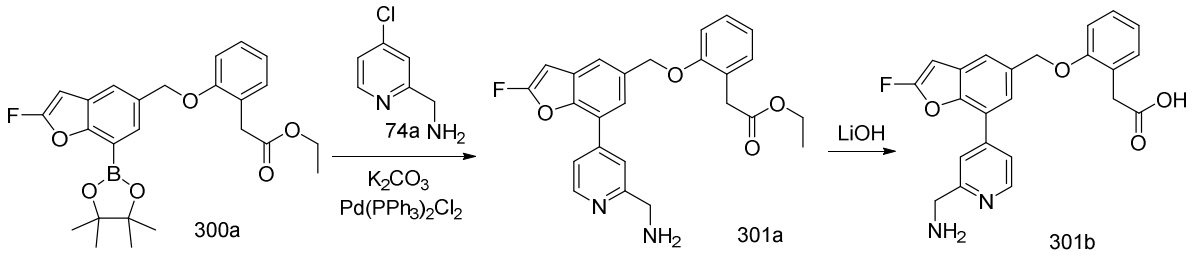
Se preparó el compuesto **300b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**300a**) (450 mg, 0,991 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (315 mg, 1,189 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (104 mg, 0,149 mmol) y una solución de K_2CO_3 (411 mg, 2,97 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con MeOH/DCM entre 0-15%), 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**300b**) (410 mg, 73,6%) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,33, -127,78; MS (ES+): 557,2 (M+1), 580,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**300c**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**300b**) (400 mg, 0,719 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó HCl en 1-4-dioxano 4 M (0,359 mL, 1,437 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta secar. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), acetonitrilo (2 mL), agua (2 mL) y se agregó

hidróxido de litio monohidrato (86 mg, 3,59 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La reacción se concentró, se diluyó con agua (5 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido separado se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa (columna C-18, 150 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%) para dar sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**300c**) (125 mg, 41,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 4H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,1, 6,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -111,17, -128,47; MS (ES+): 425,10 (M+1), (ES-): 423,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,1,25HCl,1,5H_2O: C, 55,58; H, 4,51; Cl, 8,92; N, 5,64; Encontrado: C, 55,62; H, 4,49; Cl, 8,83; N, 5,69.

Esquema-301



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**301b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**301a**)

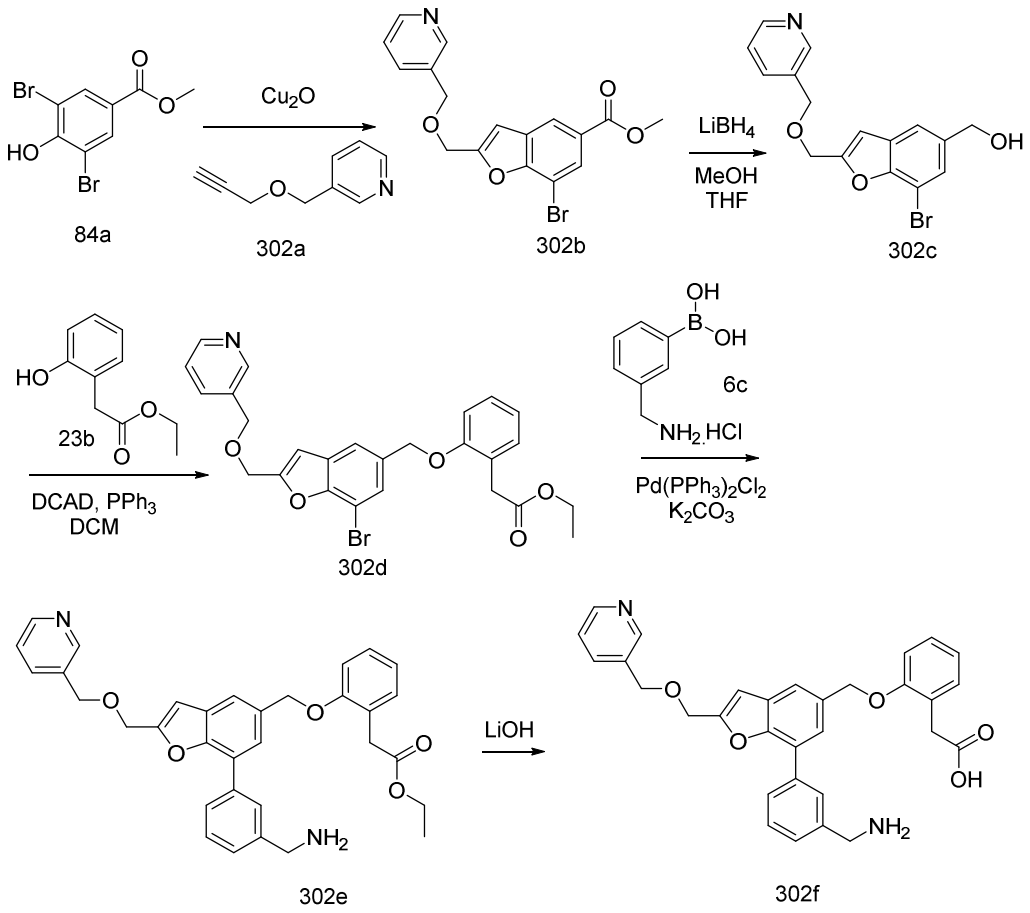
Se preparó el compuesto **301a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**300a**) (840 mg, 1,849 mmol) en dioxano (20 mL) usando 4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (316 mg, 2,219 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (195 mg, 0,277 mmol) y una solución de K_2CO_3 (767 mg, 5,55 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con MeOH/DCM entre 0-15%), 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**301a**) (324 mg, 0,746 mmol, 40,3 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 5,7, 1,7 Hz, 3H), 7,25 (ddd, J = 14,3, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 14,1, 6,9 Hz, 4H), 3,64 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,27; MS (ES+): 435,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**301b**)

Se preparó el compuesto **301b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-300 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**301a**) (320 mg, 0,737 mmol) en THF (10 mL), ACN (2 mL), agua (2 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (71 mg, 2,95 mmol) y agitando durante 48 h a temperatura ambiente. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 150 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**301b**) (88 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 – 8,72 (m, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,07 – 7,95 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,1, 6,5 Hz, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,13 (d, J = 3,1 Hz); MS (ES+): 407,10 (M+1), (ES-): 405,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,65HCl,2H_2O: C, 54,96; H, 4,94; Cl, 11,64; N, 5,57; Encontrado; C, 54,90; H, 5,02; Cl, 11,73; N, 5,54.

Esquema-302



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**302f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**302b**)

Se preparó el compuesto **302b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-55 a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**84a**) (4,2 g, 13,55 mmol) en piridina (20 mL), 3-((prop-2-in-1-iloxi)metil)piridina (**302a**) (2,194 g, 14,91 mmol; CAS# 72421-08-0; preparada de acuerdo con el procedimiento informado por Fu, Boqiao et al; en Faming Zhuanli Shenqing, 104945456, 30 Sep 2015), óxido de cobre(I) (0,970 g, 6,78 mmol) y calentando a 50 °C durante 18 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**302b**) (3,2 g, 63 % de rendimiento) como un jarabe marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,8, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J =

0,7 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+): 376,0, 378,0 (M, M+2).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metanol (**302c**)

Se preparó el compuesto **302c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-76 a partir de 7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**302b**) (1,5 g, 3,99 mmol) en THF (30 mL) usando $LiBH_4$ (6,98 mL, 13,96 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (0,565 mL, 13,96 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano], (7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metanol (**302c**) (935 mg, 67 % de rendimiento) como un semisólido blanco; MS (ES+): 348,0, 350,0 (M, M+2).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**302d**)

Se preparó el compuesto **302d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metanol (**302c**) (450 mg, 1,292 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (407 mg, 1,551 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (279 mg, 1,551 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 641 mg, 1,745 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**302d**) (179 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**302e**)

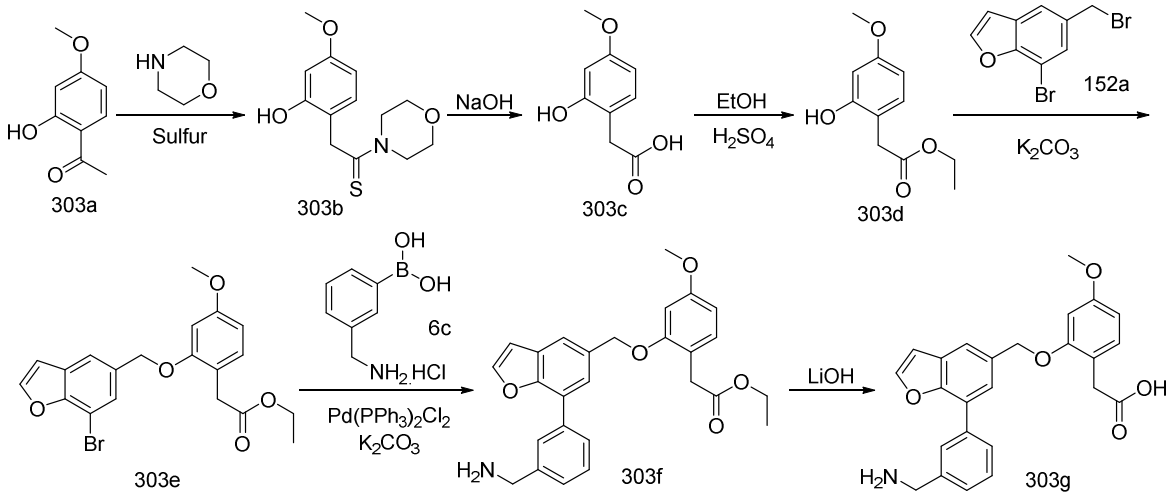
Se preparó el compuesto **302e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**302d**) (170 mg, 0,333 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (62 mg, 0,333 mmol), una solución de K_2CO_3 (138 mg, 1,0 mmol) en agua (2 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (35 mg, 0,050 mmol) y calentando a 100 °C durante 12h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24

g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**302e**) (25 mg, 1y % de rendimiento) como un aceite; MS (ES+): 537,3 (M+1), 579,2 (M+Na).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**302f**)

Se preparó el compuesto **302f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**302e**) (25 mg, 0,047 mmol) en MeOH/THF (1/5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (5 mg, 0,186 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (columna C-18, 30 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%), sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((piridin-3-ilmetoxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**302f**) (1,5 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 – 8,16 (m, 4H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 509,2 (M+1), (ES-): 507,1 (M-1).

Esquema-303



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**303g**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**303b**)

Se preparó el compuesto **303b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-265 a partir de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (**303a**) (2 g, 12,04 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (6 mL) usando polvo de azufre (0,772 g, 24,07 mmol), morfolina (2,076 mL, 24,07 mmol) y calentando a 130 °C durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**303b**) (1,8 g, 56 % de rendimiento) como un jarabe oscuro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 – 9,64 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 5,7, 4,2 Hz, 2H), 4,05 – 4,01 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (dt, J = 6,0, 4,3 Hz, 4H), 3,44 – 3,37 (m, 2H); MS (ES+): 268,1 (M+1), (ES-): 266,1 (M+Na)

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acético (**303c**)

Se preparó el compuesto **303c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-265 a partir de 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**303b**) (1,79 g, 6,70 mmol) en etanol (20 mL) y agua (5 mL) usando hidróxido de sodio (1,379 g, 34,5 mmol) y calentando a reflujo durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acético (**303c**) (1,1 g, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,37 (s, 2H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**)

Se preparó el compuesto **303d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-265 a partir de ácido 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acético (**303c**) (1,1 g, 6,04 mmol) en etanol (20 mL) usando ácido sulfúrico (0,354 mL, 6,64 mmol) y calentando a reflujo durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**) (1,01 g, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**)

Se preparó el compuesto **303e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,379 g, 4,76 mmol) usando 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**) (1 g, 4,76 mmol), K_2CO_3 (1,972 g, 14,27 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**) (1,95 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J =

1,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303f**)

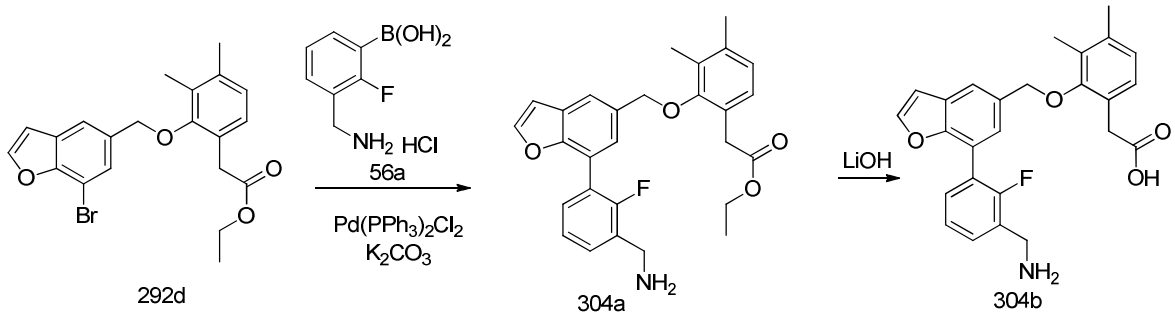
Se preparó el compuesto **303f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**) (1,94 g, 4,63 mmol) en dioxano (60 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (1,301 g, 6,94 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,487 g, 0,694 mmol), carbonato de potasio (1,918 g, 13,88 mmol) en agua (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303f**) (1,276 g, 62 % de rendimiento) como un jarabe marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,94 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 446,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**303g**)

Se preparó el compuesto **303g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303f**) (1,26 g, 2,83 mmol) en MeOH (10 mL), THF (15 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (0,271 g, 11,31 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (250g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**303g**) (952 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H); MS (ES+): 518,10 (M+1), (ES-): 416,10 (M-1); Análisis

calculado para $C_{25}H_{23}NO_5.HCl,1,5H_2O$: C, 62,43; H, 5,66; N, 2,91; Encontrado: C, 62,56; H, 5,53; N, 2,90.

Esquema-304



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**304b**)

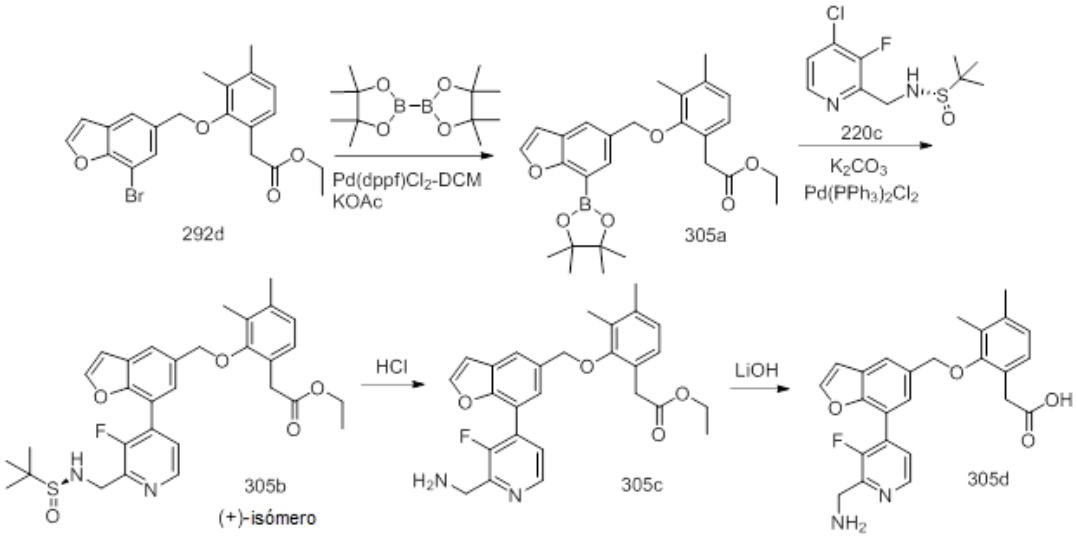
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**304a**)

Se preparó el compuesto **304a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292d**) (390 mg, 0,935 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (307 mg, 1,495 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) ((98 mg, 0,140 mmol), carbonato de potasio (387 mg, 2,80 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 40 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**304a**) (268 mg, 62 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,90; MS (ES+): 462,2 (M+1), (ES-): 460,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**304b**)

Se preparó el compuesto **304b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**304a**) (260 mg, 0,563 mmol) en MeOH (2 mL), THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio (54,0 mg, 2,253 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (40 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**304b**) (210 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 – 8,89 (m, 4H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dtd, J = 10,9, 7,4, 1,8 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,60 (t, J = 7,1 Hz); MS (ES+): 434,2,10 (M+1), (ES-): 432,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{24}FNO_4$.HCl,0,75 H_2O: C, 64,60; H, 5,53; Cl, 7,33; N, 2,90; Encontrado: C, 64,75; H, 5,34; Cl, 7,38; N, 2,94.

Esquema-305



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**305d**)

Paso-1: Preparación de 2-(3,4-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**305a**)

Se preparó el compuesto **305a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**292d**) (1,00 g, 2,396 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,913 g, 3,59 mmol),

acetato de potasio (0,706 g, 7,19 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,098 g, 0,120 mmol) en dioxano anhidro (15 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-60 %], 2-(3,4-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**305a**) (430 mg, 39%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 – 6,89 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,2 (M+Na).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**305b**)

Se preparó el compuesto **305b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(3,4-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**305a**) (400 mg, 0,861 mmol) en dioxano (20 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (342 mg, 1,292 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (91 mg, 0,129 mmol) y una solución de K_2CO_3 (357 mg, 2,58 mmol) en agua (2,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 20 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con MeOH/DCM entre 0-15%), (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**305b**) (410 mg, 74 %) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,09 (s, 9H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 467,2 (M+1); Rotación óptica [α]D = +40,0 (c = 0,33, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**305c**)

A una solución agitada de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**305b**) (420 mg, 0,741 mmol) en THF (13 mL) se agregó HCl (acuoso 3M) (0,741 mL, 2,223 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró hasta secar y el residuo

obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g eluyendo con DMA 80 en diclorometano) para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**305c**) (120 mgs, 35% de rendimiento) como un jarabe marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,06 – 3,90 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,22 (d, J = 7,5 Hz, 6H), 2,03 (s, 2H), 1,98 (s, 0H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 463,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**305d**)

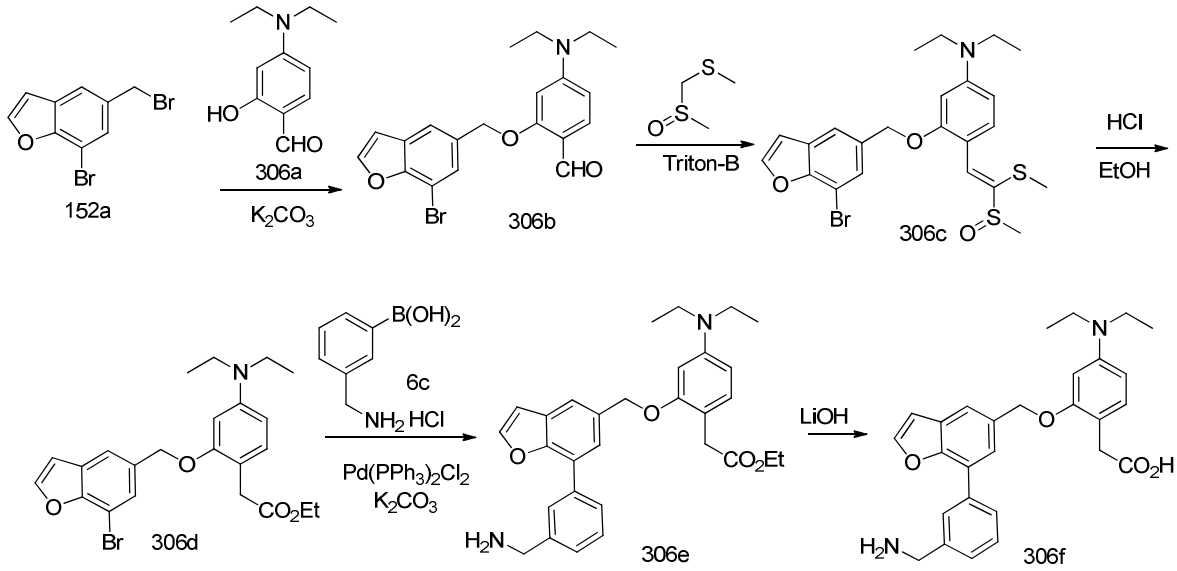
Se preparó el compuesto **305d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**305c**) (120 mgs, 0,259 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio (67 mg, 1,557 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (150 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**305d**) (56 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 4H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,48 – 4,29 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 435,2 (M+1), (ES-): 433,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4$,1,25HCl,1,75H_2O: C, 58,70; H, 5,47; Cl, 8,66; N, 5,48; Encontrado: C, 58,60; H, 5,35; Cl, 8,93; N, 5,51.

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**305d**)

Se preparó el compuesto **305d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**305c**) (120 mgs, 0,259 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio (67 mg, 1,557 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (150 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**305d**) (56 mg, 50% de rendimiento) como un sólido

blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 4H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,48 – 4,29 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 435,2 (M+1), (ES-): 433,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4$,1,25HCl,1,75H_2O: C, 58,70; H, 5,47; Cl, 8,66; N, 5,48; Encontrado: C, 58,60; H, 5,35; Cl, 8,93; N, 5,51.

Esquema-306



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acético (**306f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)benzaldehído (**306b**)

Se preparó el compuesto **306b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,5 g, 5,17 mmol) usando 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldehído (**306a**) (1,0 g, 5,17 mmol; CAS# 17754-90-4), K_2CO_3 (2,146 g, 15,52 mmol) en DMF (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)benzaldehído (**306b**) (1,79 g, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J =

9,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,41 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 6H); MS (ES+): 402/404 (M+1).

Paso-2: Preparación de 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-N,N-dietil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)anilina (**306c**)

Se preparó el compuesto **306c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)benzaldehído (**306b**) (1,79 g, 4,45 mmol) en THF (40 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (2,211 g, 17,80 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%, 1,005 mL, 2,225 mmol) y calentando a reflujo durante 3 días. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-N,N-dietil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)anilina (**306c**) como un aceite espeso amarillo (1,24 g); MS (ES+) 508/510 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (**306d**)

Se preparó el compuesto **306d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-N,N-dietil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)anilina (**306c**) (1,24 g, del paso-2) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5,56 mL, 22,25 mmol) y calentando a reflujo durante 3 días. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-8% de acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (**306d**) (96 mg, 5 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,29 (q, J = 7,8, 7,0 Hz, 4H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 6,9 Hz, 6H); MS (ES+): 460/462 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (**306e**)

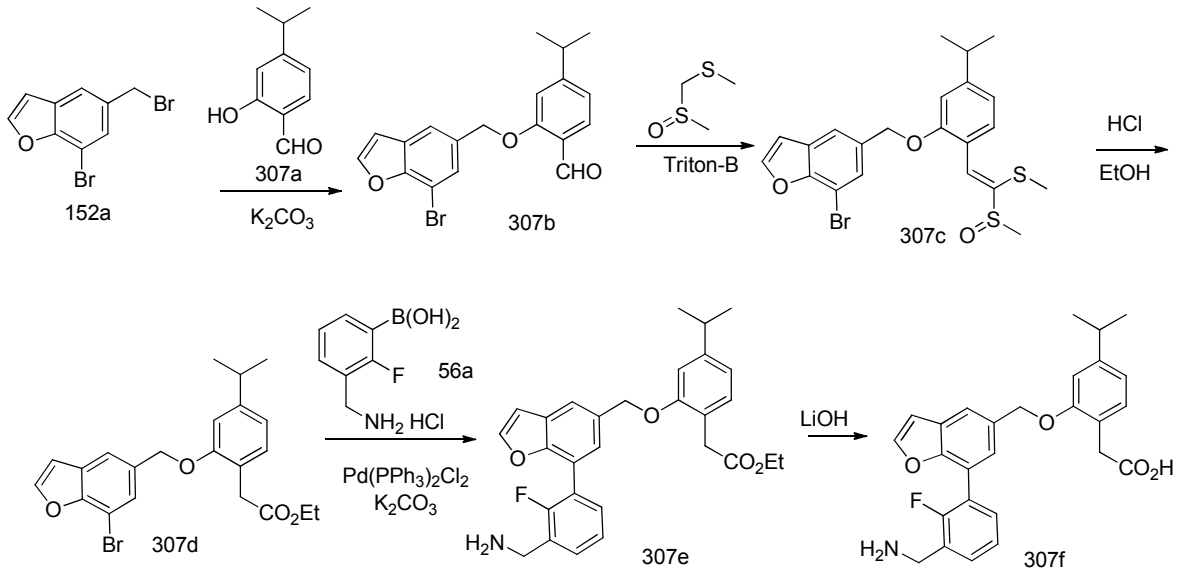
Se preparó el compuesto **306e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (**306d**) (92 mg, 0,200 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (94 mg, 0,500 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)

($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (21,04 mg, 0,030 mmol), carbonato de potasio (0,182 mL, 0,600 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (**306e**) (48 mg, 49 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 4H), 1,06 - 0,99 (m, 9H); MS (ES+): 487 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acético (**306f**)

Se preparó el compuesto **306f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (**306e**) (48 mg, 0,099 mmol) en MeOH (3 mL) usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (0,247 mL, 0,493 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(dietilamino)fenil)acético (**306f**) (19 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 6H); MS (ES+): 459 (M+1), (ES-): 457 (M-1).

Esquema-307



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acético (**307f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilbenzaldehído (**307b**)

Se preparó el compuesto **307b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,766 g, 6,09 mmol) usando 2-hidroxi-4-isopropilbenzaldehído (**307a**) (1,0 g, 6,09 mmol; CAS# 536-23-3), K_2CO_3 (2,53 g, 18,27 mmol) en DMF (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-5% de EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilbenzaldehído (**307b**) (2,00 g, 88 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,96 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,22 (dd, J = 6,9, 0,9 Hz, 6H); MS (ES+): 395/397 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((5-isopropil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**307c**)

Se preparó el compuesto **307c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilbenzaldehído (**307b**) (970 mg, 2,60 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (517 mg, 4,16 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%, 0,587 mL, 1,299 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexano), 7-

bromo-5-((5-isopropil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**307c**) (0,97 g) como un jarabe espeso amarillo; MS (ES+): 479/481 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**307d**)

Se preparó el compuesto **307d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((5-isopropil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**307c**) (0,97 g, del paso-2) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,949 mL, 7,80 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**307d**) (0,63 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (qd, J = 7,2, 1,9 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,86 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,07 (td, J = 7,1, 1,8 Hz, 3H); MS (ES+) 431/433 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**307e**)

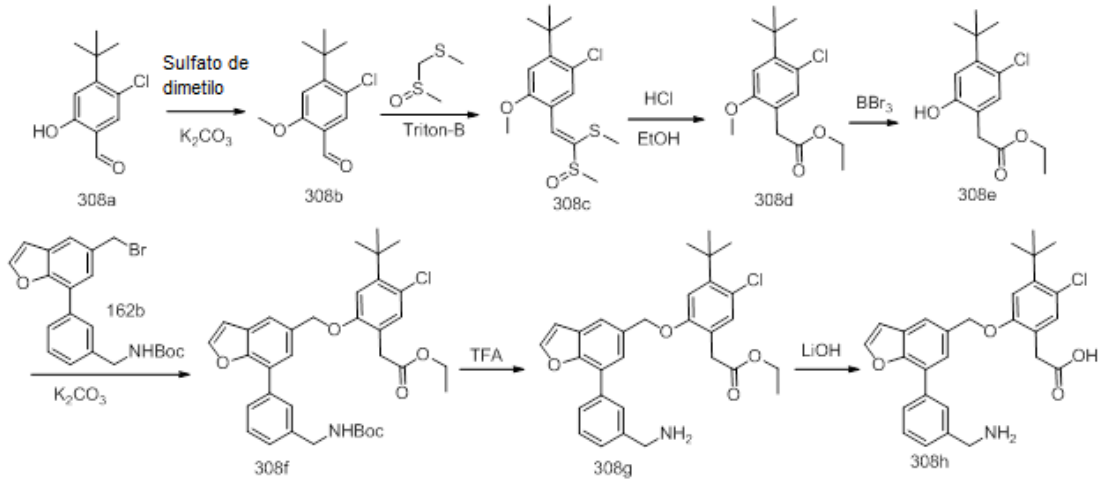
Se preparó el compuesto **307e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**307d**) (150 mg, 0,348 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (107 mg, 0,522 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (24 mg, 0,035 mmol), K_2CO_3 acuoso 2 M (0,522 mL, 1,043 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**307e**) (101 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 476 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acético (**307f**)

Se preparó el compuesto **307f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**307e**) (101mg, del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL) usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (0,422 mL, 1,391 mmol). Esto dio,

después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acético (**307f**) (76 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ -118,44; MS (ES+): 448 (M+1), (ES-): 446 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{26}FNO_4$•HCl•0,75H_2O: C, 65,19; H, 5,77; Cl, 7,13; N, 2,82; Encontrado: C, 65,36; H, 5,61; Cl, 7,46; N, 2,99.

Esquema-308



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acético (**308h**)

Paso-1: Preparación de 4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxibenzaldehído (**308b**)

A una solución de 4-*tert*-butil-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (**308a**) (1 g, 4,70 mmol), sulfato de dimetilo (0,491 mL, 5,17 mmol) y acetona (10 mL) se agregó K_2CO_3 (3,90 g, 28,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se concentró para eliminar acetona y se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos) para dar 4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxibenzaldehído (**308b**) (298 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (ES+): 227,1(M+1).

Paso-2: Preparación de (2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**308c**)

Se preparó el compuesto **308c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxibenzaldehído (**308b**) (295 mg, 1,301 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (259 mg, 2,082 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (0,296 mL, 0,651 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), (2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**308c**) (237 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)acetato de etilo (**308d**)

Se preparó el compuesto **308d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de (2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**308c**) (290 mg, 0,871 mmol) en etanol (10 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano) (0,871 mL, 3,48 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)acetato de etilo (**308d**) (170 mg, 69 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**308e**)

Se preparó el compuesto **308e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-257 a partir de 2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-metoxifenil)acetato de etilo (**308d**) (170 mg, 0,597 mmol) en diclorometano (5 mL) usando tribromuro de boro (0,226 mL, 2,388 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**308e**) (84 mg, 52 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 271,1(M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acetato de etilo (**308f**)

Se preparó el compuesto **308f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 3-(5-(bromometil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**162b**) (135 mg, 0,325 mmol) usando 2-(4-(*tert*-butil)-5-cloro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**308e**) (80mg, 0,295 mmol), K_2CO_3 (123 mg, 0,886 mmol) en DMF (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acetato de etilo (**308f**) (141mg, 79 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 3H), 7,56 – 7,44 (m, 3H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acetato de etilo (**308g**)

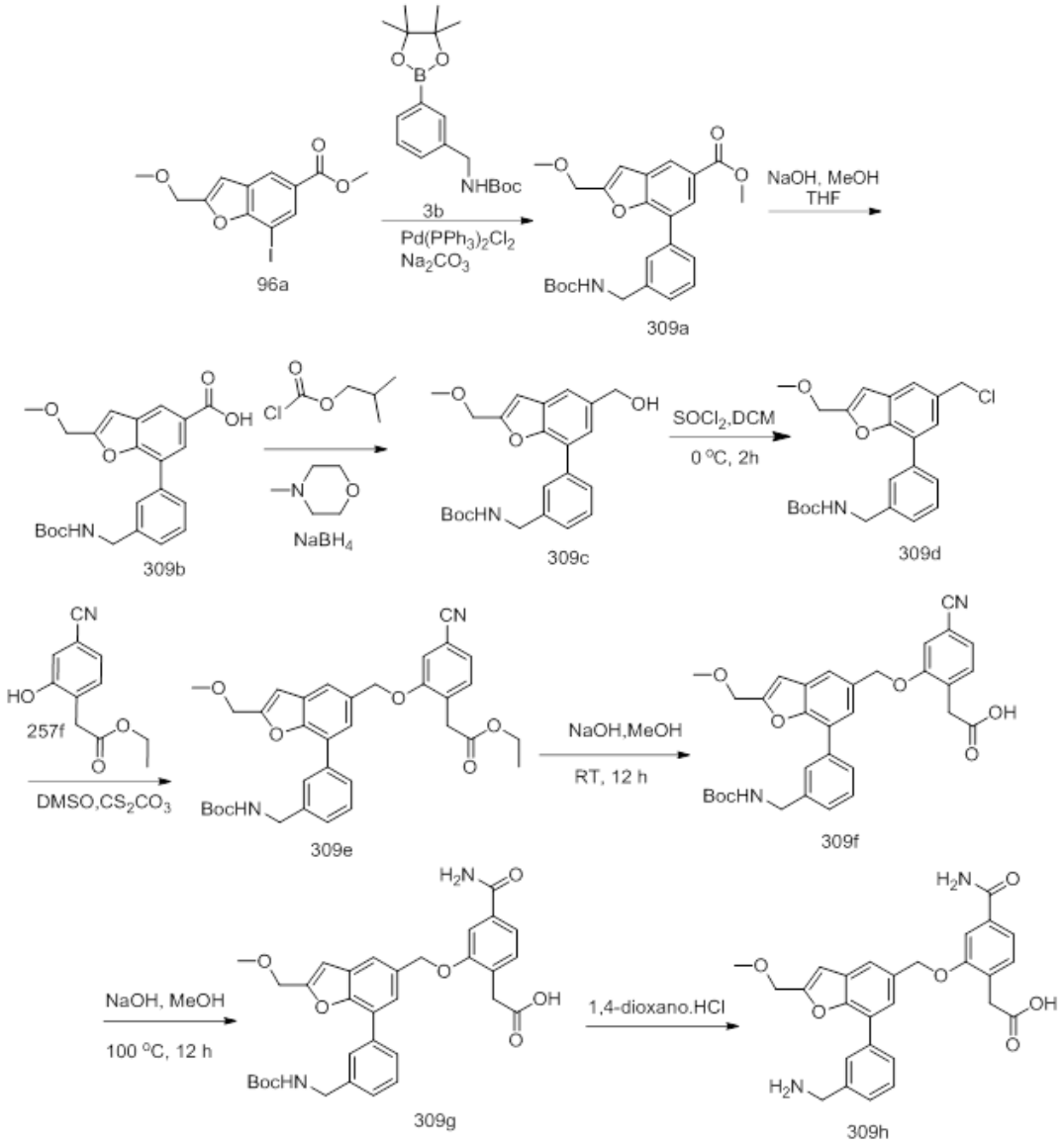
Se preparó el compuesto **308g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acetato de etilo (**308f**) (135mg, 0,223 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,343 mL, 4,45 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acetato de etilo (**308g**) (113mg); MS (ES+): 506,2 (M+1).

Paso 7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acético (**308h**)

Se preparó el compuesto **308h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acetato de etilo (**308g**) (113mg, 0,223 mmol) en MeOH (2 mL), THF (2 mL) usando una solución de hidróxido de litio (22 mg, 0,893 mmol) en agua (0,4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (15g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)-5-clorofenil)acético (**308h**) (30 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ES+): 478,1 (M+1),

(ES-): 476,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{28}ClNO_4$,1,25H_2O.HCl: C, 62,63; H, 5,91; N, 2,61;Encontrado: C, 62,59; H, 5,85; N, 2,70.

Esquema-309



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**309h**)

Paso-1: Preparación de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**309a**)

Se preparó el compuesto **309a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**96a**) (500 mg, 1,44 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (625 mg, 1,87 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,15 g, 0,216 mmol), K_3PO_4 (919 mg, 4,33 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en *n*-heptano), 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**309a**) (200 mg, 32%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxílico (**309b**)

Se preparó el compuesto **309b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**309a**) (1,3 g, 3,05 mmol) en THF (13 mL) y MeOH (39 mL) usando una solución acuosa de hidróxido de sodio (13,0 mL, 0,36 g, 9,16 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxílico (**309b**) (1,2 g, 95,45%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**309c**)

Se preparó el compuesto **309c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxílico (**309b**) (1,2 g, 2,91 mmol) usando N-metilmorfolina (0,35 g, 3,49 mmol) en THF (24 mL), cloroformiato de isobutilo (0,47 g, 3,49 mmol) y $NaBH_4$ (0,33 g, 8,74 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en n-heptano), 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**309c**) (1,0 g, 86%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,31 – 4,18 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-4: Preparación de 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**309d**)

Se preparó el compuesto **309d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-257 a partir de 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**309c**) (0,8 g, 2,01 mmol) en DCM (16 mL) usando $SOCl_2$ (0,47 g, 4,02 mmol) y agitando a 0°C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**309d**) (0,8 g. 96%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**309e**)

Se preparó el compuesto **309e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-257 a partir de 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**309d**) (0,7 g, 1,68 mmol) en DMSO (7 mL) usando 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (0,35 g, 1,7 mmol), Cs_2CO_3 (0,58 g, 1,68mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc en n-heptano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**309e**) (0,5 g, 51%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 – 7,59 (m, 4H), 7,59 – 7,25 (m, 6H), 7,10 – 6,93 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,66 – 4,44 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,72 (dm, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**309f**)

Se preparó el compuesto **309f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**309e**) (0,5 g, 0,85 mmol) en MeOH (5 mL) usando una solución de NaOH (0,102 g, 2,56 mmol) en agua (5 mL) y calentando a 100°C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**309f**) (0,32 g, 67%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 – 7,67 (m, 3H), 7,58 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,53 – 7,36 (m, 4H), 7,30 (d, J =

7,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); MS (ES-): 555,2 (M-1).

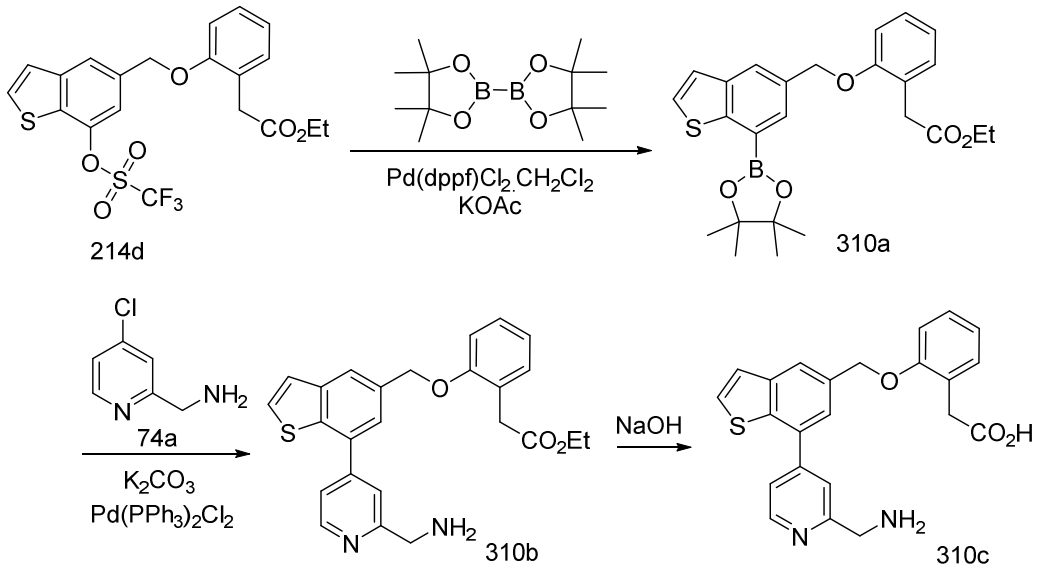
Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**309g**)

Se preparó el compuesto **309g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**309f**) (0,3 g,0,53 mmol) en MeOH (3 mL) usando una solución de NaOH (0,043 g,1,70 mmol) en agua (3 mL) y calentando a 100 °C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**309g**) (0,19 g, 61%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,54 – 7,23 (m, 6H), 6,98 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**309h**)

Se preparó el compuesto **309h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**309g**) ((0,18 g, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 mL), se agregó a temperatura ambiente HCl en 1,4-dioxano (28%, 1,8 mL) y se agitó durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**309h**) (0,025 g, 16%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 3H), 8,02 – 7,89 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,66 – 7,26 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,20 – 4,08 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). Se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de acero C18, 250mm x 30mm, eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% TFA) entre 0-100%] para dar 14 mg del compuesto **309h** como una sal de TFA; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,96 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,15 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ES+): 475,20 (M+1).

Esquema-310



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**310c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**310a**)

Se preparó el compuesto **310a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-(trifluorometilsulfoniloxi)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**214d**) (200 mg, 0,422 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (161 mg, 0,632 mmol), acetato de potasio (124 mg, 1,265 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (34 mg, 0,042 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-10 %], 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**310a**) (118 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,00 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,6, 0,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**310b**)

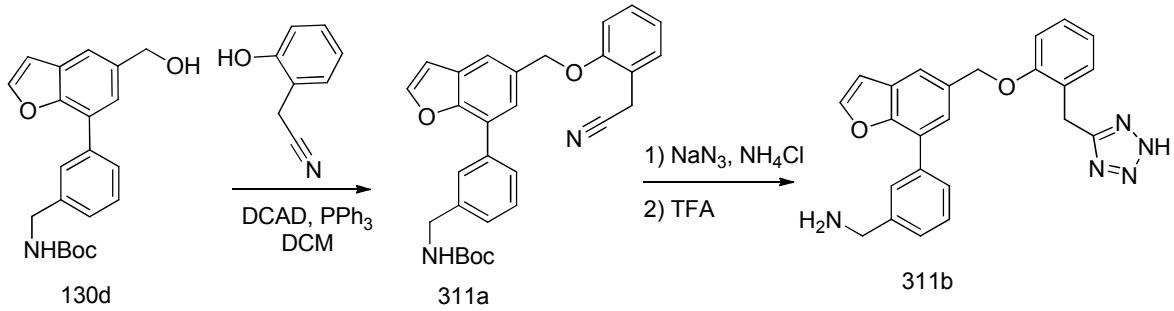
Se preparó el compuesto **310b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**310a**) (118 mg, 0,261 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-

cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (41 mg, 0,287 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (18 mg, 0,026 mmol) y una solución de K_2CO_3 (108 mg, 0,783 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**310b)** (47 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 433 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**310c**)

Se preparó el compuesto **310c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**310b**) (47 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL) y agua (1mL) usando NaOH (52 mg, 1,304 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con agua en acetonitrilo entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**310c**) (30 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido verde pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,55 - 8,30 (m, 3H), 8,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 405 (M+1), (ES-): 403 (M-1).

Esquema-311



Preparación de (3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)fenil)metanamina (**311b**)

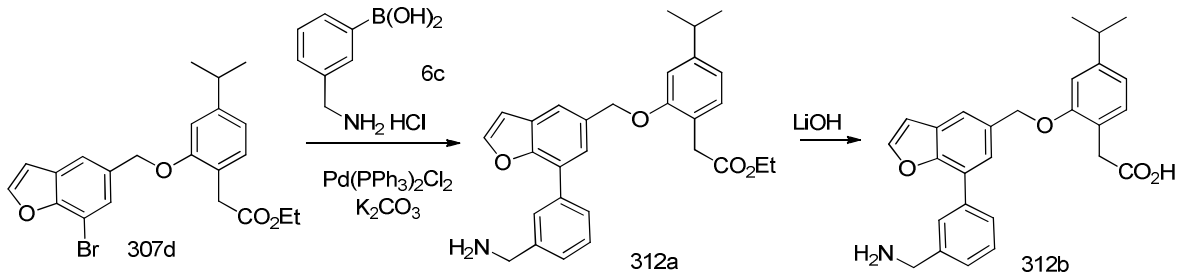
Paso-1: Preparación de 3-(5-((2-(cianometil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**311a**)

Se preparó el compuesto **311a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de tert-butilo (**130d**) (500 mg, 1,415 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (408 mg, 1,556 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetonitrilo (188 mg, 1,415 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 571 mg, 1,556 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 3-(5-((2-(cianometil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**311a**) (740 mg) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+) 491,2 (M+Na);

Paso-2: Preparación de (3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)fenil)metanamina (**311b**)

A una solución de 3-(5-((2-(cianometil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**311a**) (740 mg, 1,58 mmol) en DMF (15 mL) se agregó cloruro de amonio (211 mg, 3,95 mmol), azida de sodio (308 mg, 4,74 mmol) y se calentó a 100 °C durante 6 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y pH se ajustó a 5 usando ácido clorhídrico 2 M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo crudo. Este material crudo se colocó en DCM (20 mL), se agregó TFA (2,43 mL, 31,6 mmol) y se agitó durante 4h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%] seguida por purificación usando cromatografía preparativa en columna en fase reversa [columna de acero C18, eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de (3-(5-((2-((2H-tetrazol-5-il)metil)fenoxi)metil)benzofuran-7-il)fenil)metanamina (**311b**) (25 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 4H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 2H); MS (ES+): 412,1 (M+1); (ES-): 410,1 (M-1).

Esquema-312



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acético (**312b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**312a**)

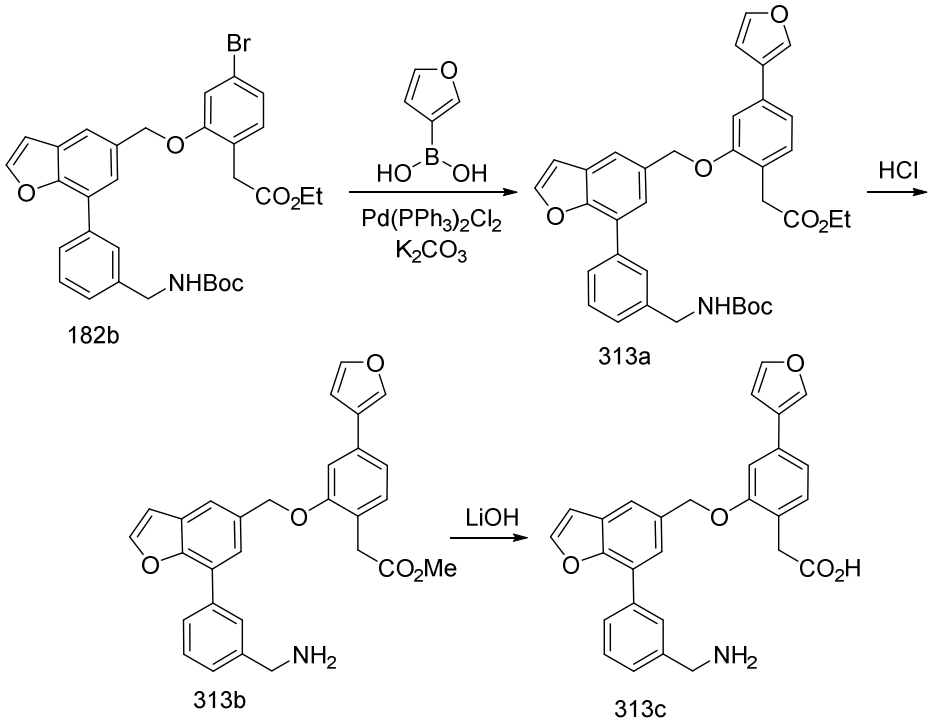
Se preparó el compuesto **312a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**307d**) (150 mg, 0,348 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (98 mg, 0,522 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (24 mg, 0,035 mmol), K_2CO_3 acuoso 2 M (0,522 mL, 1,043 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**312a**) (115 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; MS (ES+): 458 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acético (**312b**)

Se preparó el compuesto **312b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acetato de etilo (**312a**) (115 mg, del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL) usando LiOH 2,5 M (0,417 mL, 1,043 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isopropilfenil)acético (**312b**) (70 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,14

(s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,86 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS (ES+): 430 (M+1), (ES-): 428 (M-1).

Esquema-313



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acético (**313c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**313a**)

Se preparó el compuesto **313a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (211 mg, 0,355 mmol) en dioxano (4 mL), agua (1 mL) usando ácido furan-3-ilborónico (59,6 mg, 0,532 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25 mg, 0,035 mmol) y una solución de K_2CO_3 acuoso 2 M (0,532 mL, 1,065 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-15% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**313a**) (159 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 604 (M+Na).

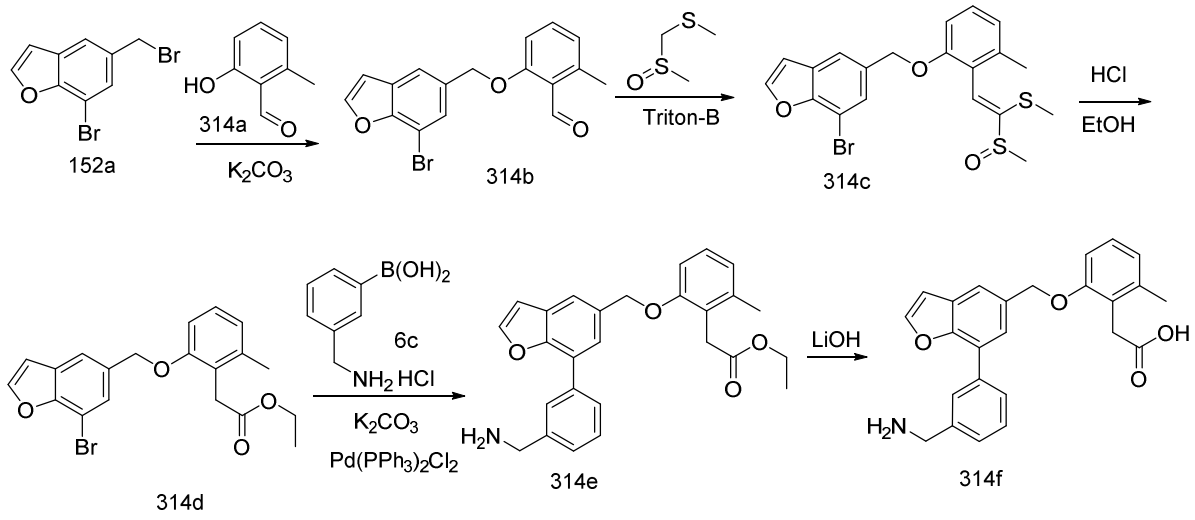
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetato de metilo (**313b**)

Se preparó el compuesto **313b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**313a**) (159 mg, del paso-1) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,266 mL, 1,065 mmol) y agitando durante 16h a temperatura ambiente. Esto dio, después del tratamiento posterior, una mezcla de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**313b**) que se usó sin modificaciones en el paso siguiente; MS (ES+) 468 (metilo) y 482 (etilo) (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acético (**313c**)

Se preparó el compuesto **313c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de la mezcla de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**313b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando LiOH acuoso 2,5 M (0,710 mL, 1,775 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-3-il)fenil)acético (**313c**) (45 mg, 28,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 454 (M+1), (ES-): 452 (M-1).

Esquema-314



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**314f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilbenzaldehído (**314b**)

Se preparó el compuesto **314b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (2,13 g, 7,34 mmol) usando 2-hidroxi-6-metilbenzaldehído (**314a**) (1 g, 7,34 mmol), K_2CO_3 (3,05 g, 22,03 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilbenzaldehído (**314b**) (1,06 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 367,0, 369,0 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((3-metil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**314c**)

Se preparó el compuesto **314c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilbenzaldehído (**314b**) (1,0 g, 2,90 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (0,576 g, 4,64 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (0,658 mL, 1,448 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((3-metil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**314c**) (579 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (t, J =

7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (ES+): 451,00, 452,90 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**314d**)

Se preparó el compuesto **314d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((3-metil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**314c**) (550 mg, 1,218 mmol) en etanol (40 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,218 mL, 4,87 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**314d**) (350 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,5, 3,5 Hz, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

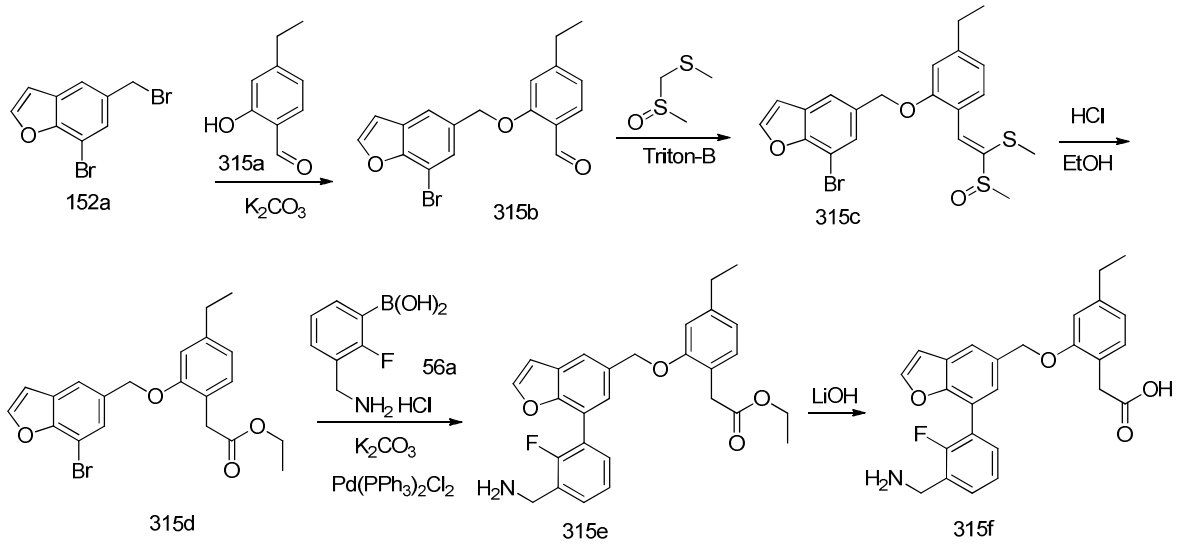
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**314e**)

Se preparó el compuesto **314e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**314d**) (340 mg, 0,843 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (253 mg, 1,349 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (89 mg, 0,126 mmol) y una solución de K_2CO_3 (350 mg, 2,53 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**314e**) (197 mg, 54 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 430,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**314f**)

Se preparó el compuesto **314f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acetato de etilo (**314e**) (190 mg, 0,442 mmol) en MeOH (5 mL), THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio (42 mg, 1,769 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-metilfenil)acético (**314f**) (120 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES+): 402,10 (M+1), (ES-): 400,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 66,52; H, 5,69; Cl, 7,85; N, 3,10; Encontrado C, 66,68; H, 5,99; Cl, 7,73; N, 3,17.

Esquema-315



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**315f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilbenzaldehído (**315b**)

Se preparó el compuesto **315b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (819 mg, 2,82 mmol) usando 4-etil-2-hidroxibenzaldehído (**314a**) (424 mg, 2,82 mmol; CAS# 161876-64-8), K_2CO_3 (1171 mg, 8,47 mmol) en DMF (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante

16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0-7% de EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilbenzaldehído (**315b**) (615 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,67 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,9, 7,3 Hz, 3H); MS (ES+): 381/383 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((5-etil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**315c**)

Se preparó el compuesto **315c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilbenzaldehído (**315b**) (608 mg, 1,693 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (336 mg, 2,71 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (0,382 mL, 0,846 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 7-bromo-5-((5-etil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**315c**) (880 mg) como un aceite verde pálido; MS (ES+): 465/467 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315d**)

Se preparó el compuesto **315d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((5-etil-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**315c**) (880 mg; del paso-2 precedente) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,116 mL, 8,46 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-5% acetato de y hexanos), etilo 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315d**) (460 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,76 (dt, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1, 0,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,07 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 417/419 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315e**)

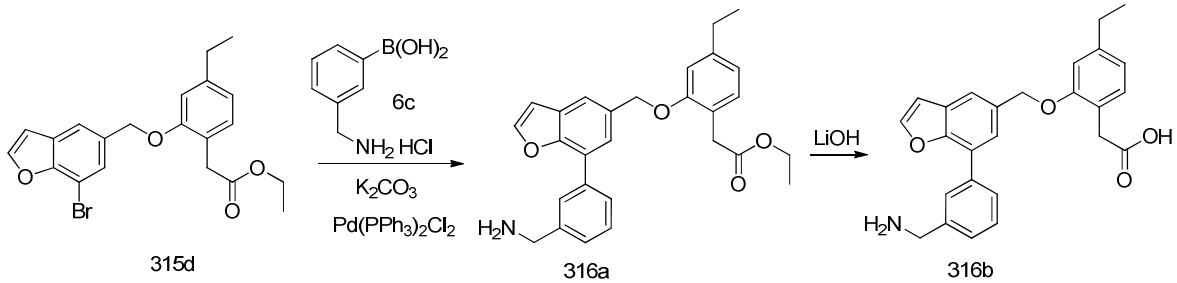
Se preparó el compuesto **315e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315d**) (257 mg, 0,616 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido

(3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (190 mg, 0,924 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (43 mg, 0,062 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,560 mL, 1,848 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-3%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315e**) (159 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+): 462 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**315f**)

Se preparó el compuesto **315f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315e**) (159 mg, del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL), usando LiOH acuoso 2,5 M (0,985 mL, 2,463 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**315f**) (113 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 13,9, 6,3 Hz, 2H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,59 (q, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+): 434 (M+1), (ES-): 432 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{24}FNO_4$•HCl•0,5H_2O: C, 65,20; H, 5,47; Cl, 7,40; N, 2,92; Encontrado: C, 65,21; H, 5,43; Cl, 7,18; N, 2,91.

Esquema-316



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**316b**)

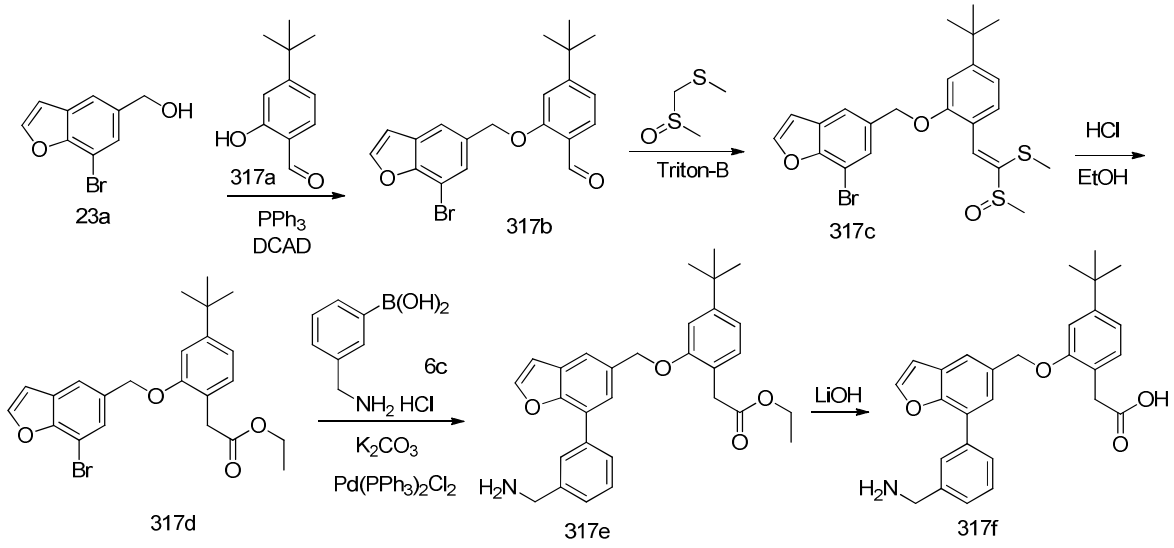
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**316a**)

Se preparó el compuesto **316a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315d**) (200 mg, 0,479 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (117 mg, 0,623 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (34 mg, 0,048 mmol) y K_2CO_3 acuoso 2 M (0,719 mL, 1,438 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-5%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**316a**) (165 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 444 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**316b**)

Se preparó el compuesto **316b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**316a**) (165 mg, del paso-1 precedente) en MeOH (3 mL), usando LiOH acuoso 2,5 M (0,767 mL, 1,917 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**316b**) (120 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 5,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 - 1,13 (m, 3H); MS (ES+): 416 (M+1), 414 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}NO_4$•HCl•0,75H_2O: C, 67,09; H, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; Encontrado: C, 67,20; H, 5,92; Cl, 7,58; N, 3,03.

Esquema-317



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acético (**317f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(tert-butil)benzaldehído (**317b**)

Se preparó el compuesto **317b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (1,09 g, 4,80 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (1,637 g, 6,24 mmol), 4-(*tert*-butil)-2-hidroxibenzaldehído (**317a)** (0,898 g, 5,04 mmol; CAS# 66232-34-6) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,292 g, 6,24 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-5%), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)benzaldehído (**317b**) (554 mg, 30 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 1,30 (s, 9H); MS (ES+): 409/411 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((5-(*tert*-butil)-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**317c**)

Se preparó el compuesto **317c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)benzaldehído (**317b**) (554 mg, 1,431 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (284 mg, 2,289 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (0,323 mL, 0,715 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 7-bromo-5-((5-(*tert*-butil)-

2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**317c**) como un aceite verde pálido, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+) 493/495 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acetato de etilo (**317d**)

Se preparó el compuesto **317d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((5-(*tert*-butil)-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**317c**) (crudo del paso-2 precedente) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1,431 mL, 5,72 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acetato de etilo (**317d**) (440 mg, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 7,9, 6,4 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,08 (td, J = 7,2, 1,3 Hz, 3H); MS (ES+) 445/447(M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acetato de etilo (**317e**)

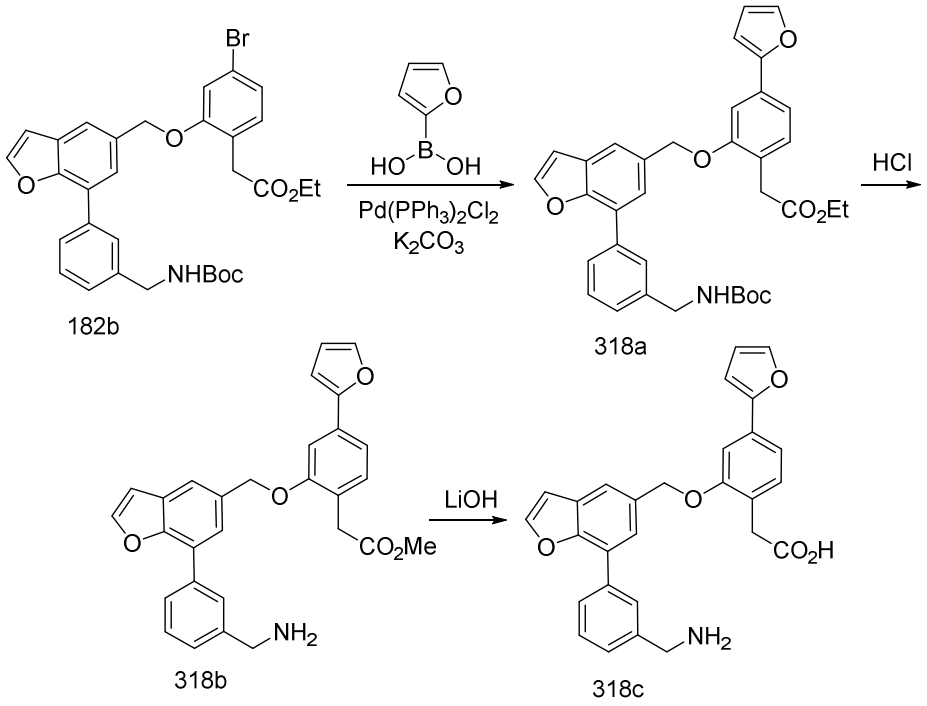
Se preparó el compuesto **317e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acetato de etilo (**317d**) (166 mg, 0,373 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (91 mg, 0,485 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (26 mg, 0,037 mmol) y K_2CO_3 acuoso 2 M (0,559 mL, 1,118 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-5%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acetato de etilo (**317e**) (124 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 472 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acético (**317f**)

Se preparó el compuesto **317f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acetato de etilo (**317e**) (del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL), usando LiOH acuoso 2,5 M (0,596 mL, 1,491 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que

contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(*tert*-butil)fenil)acético (**317f**) (80 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,27 (s, 9H); MS (ES+): 444 (M+1), 442 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{29}NO_4$•HCl•H_2O: C, 67,53; H, 6,48; Cl, 7,12; N, 2,81; Encontrado: C, 67,55; H, 6,43; Cl, 6,97; N, 2,89.

Esquema-318



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acético (**318c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetato de etilo (**318a**)

Se preparó el compuesto **318a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (304 mg, 0,511 mmol) en dioxano (4 mL), agua (1 mL) usando ácido furan-2-ilborónico (86 mg, 0,767 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (36 mg, 0,051 mmol) y una solución de K_2CO_3 acuoso 2 M (0,767 mL, 1,534 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h

en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con 0-20% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetato de etilo (**318a**) (230 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 604 (M+Na).

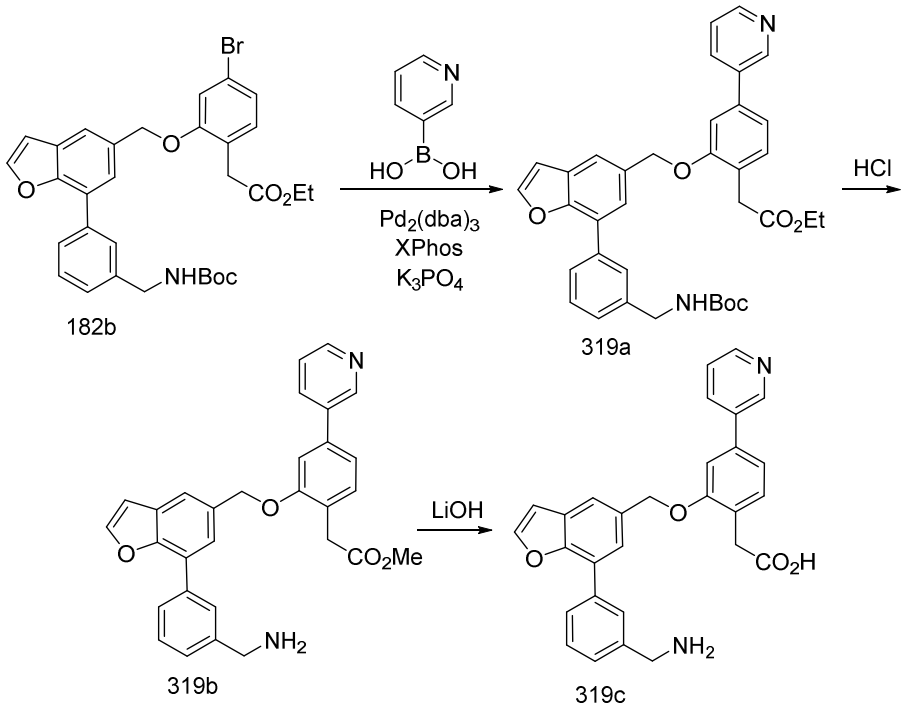
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetato de metilo (**318b**)

Se preparó el compuesto **318b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetato de etilo (**318a**) (230 mg, del paso-1) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,767 mL, 3,07 mmol) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después del tratamiento posterior, una mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**318b**) que se usó sin modificaciones en el paso siguiente; MS (ES+): 468 (metilo) y 482 (etilo) (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acético (**318c**)

Se preparó el compuesto **318c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de la mezcla de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**318b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando LiOH acuoso 2,5 M (1,023 mL, 2,56 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(furan-2-il)fenil)acético (**318c**) (107 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 454 (M+1), 452 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{23}NO_5$•HCl•H_2O: C, 66,21; H, 5,16; Cl, 6,98; N, 2,76; Encontrado: C, 66,50; H, 5,00; Cl, 6,57; N, 2,69.

Esquema-319



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acético (**319c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetato de etilo (**319a**)

Una solución de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (240 mg, 0,404 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (74,4 mg, 0,606 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,0 mg, 0,040 mmol), XPhos (38,5 mg, 0,081 mmol), y K_3PO_4 acuoso 1,27 M (0,636 mL, 0,807 mmol) en *n*-BuOH (4 mL) en un vial para centelleo se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla color rojo intenso resultante se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 mL). El material filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para eliminar el *n*-BuOH. El residuo se colocó en EtOAc (50 mL) se lavó con H_2O (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano) para dar 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetato de etilo (**319a**) (90 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 593 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetato de metilo (**319b**)

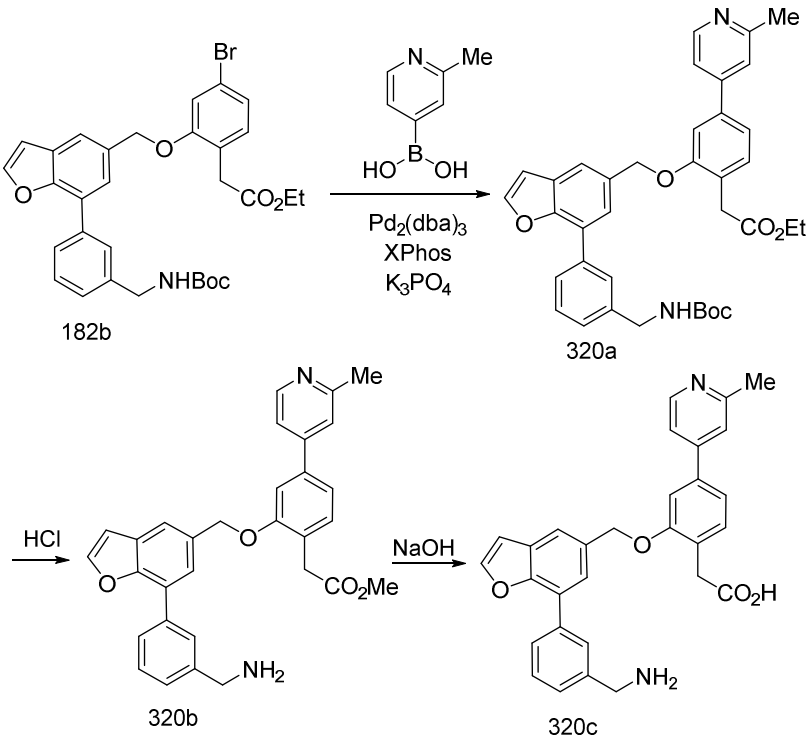
Se preparó el compuesto **319b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-

il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetato de etilo (**319a**) (90 mg, del paso-1) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,505 mL, 2,019 mmol) y agitando a 40 °C durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior, una mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**319b**); MS (ES+): 479 (metilo, M+1), 493 (etilo, M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acético (**319c**)

Se preparó el compuesto **319c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de la mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**319b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), usando LiOH acuoso 2,5 M (0,646 mL, 1,615 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-3-il)fenil)acético (**319c**) (55 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,15 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H); MS (ES+): 465 (M+1); Análisis calculado para $C_{29}H_{24}N_2O_4$•2HCl•3,75H_2O: C, 57,57; H, 5,58; Cl, 11,72; N, 4,63; Encontrado: C, 57,68; H, 5,33; Cl, 11,01; N, 4,72.

Esquema-320



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético (**320c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etilo (**320a**)

Se preparó el compuesto **320a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-319 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (290 mg, 0,488 mmol) usando ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (100 mg, 0,732 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,049 mmol), XPhos (47 mg, 0,098 mmol), y K_3PO_4 acuoso 1,27 M (0,768 mL, 0,976 mmol) en *n*-BuOH (4 mL) en un vial para centelleo y calentando a 100 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etilo (**320a**) (126 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 607 (M+1).

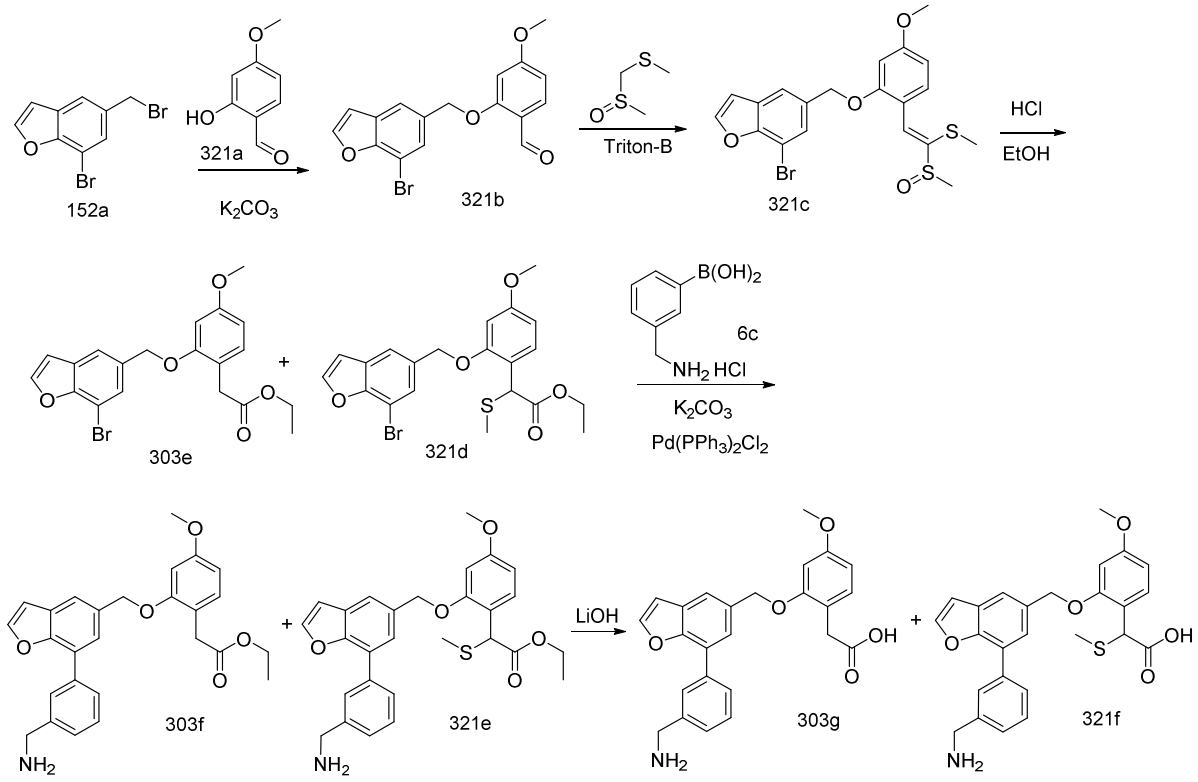
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de metilo (**320b**)

Se preparó el compuesto **320b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etilo (**320a**) (126 mg, del paso-1) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,610 mL, 2,439 mmol) y agitando a 40 °C durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior, una mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**320b**); MS (ES+): 493 (metilo, M+1), 507 (etilo, M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético (**320c**)

Se preparó el compuesto **320c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de la mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**320b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL) y agua (1 mL), usando NaOH (58,5 mg, 1,463 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético (**320c**) (90 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,74 - 8,48 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,31 - 8,20 (m, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,70 (m, 3H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,14 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,79 (s, 3H); MS (ES+): 479 (M+1); Análisis calculado para $C_{30}H_{26}N_2O_4$•2HCl•3H_2O: C, 59,51; H, 5,66; Cl, 11,71; N, 4,63; Encontrado: C, 59,25; H, 5,73; Cl, 11,94; N, 4,66.

Esquema-321



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acético (**321f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxibenzaldehído (**321b**)

Se preparó el compuesto **321b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,5 g, 5,17 mmol) usando 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**321a**) (0,866 g, 5,69 mmol), K_2CO_3 (2,145 g, 15,52 mmol) en DMF (15 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxibenzaldehído (**321b**) (1,739 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 8,7, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((5-metoxi-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**321c**)

Se preparó el compuesto **321c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxibenzaldehído (**321b**) (1,73 g, 4,79 mmol) en THF (25 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (1,19 g, 9,58 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (1,088 mL, 2,395 mmol) y calentando a reflujo

durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos), 7-bromo-5-((5-metoxi-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**321c**) (1,92 g, 86 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,14 – 8,10 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**) y 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetato de etilo (**321d**)

Los compuestos **303e** y **321d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((5-metoxi-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**321c**) (1,9 g, 4,07 mmol) en etanol (50 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 4,07 mL, 16,26 mmol) y calentando a reflujo durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**) y 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetato de etilo (**321d**) (1,002 g, 59 % de rendimiento) como una mezcla inseparable que se usó sin modificaciones en el paso siguiente.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303f**) y 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetato de etilo (**321e**)

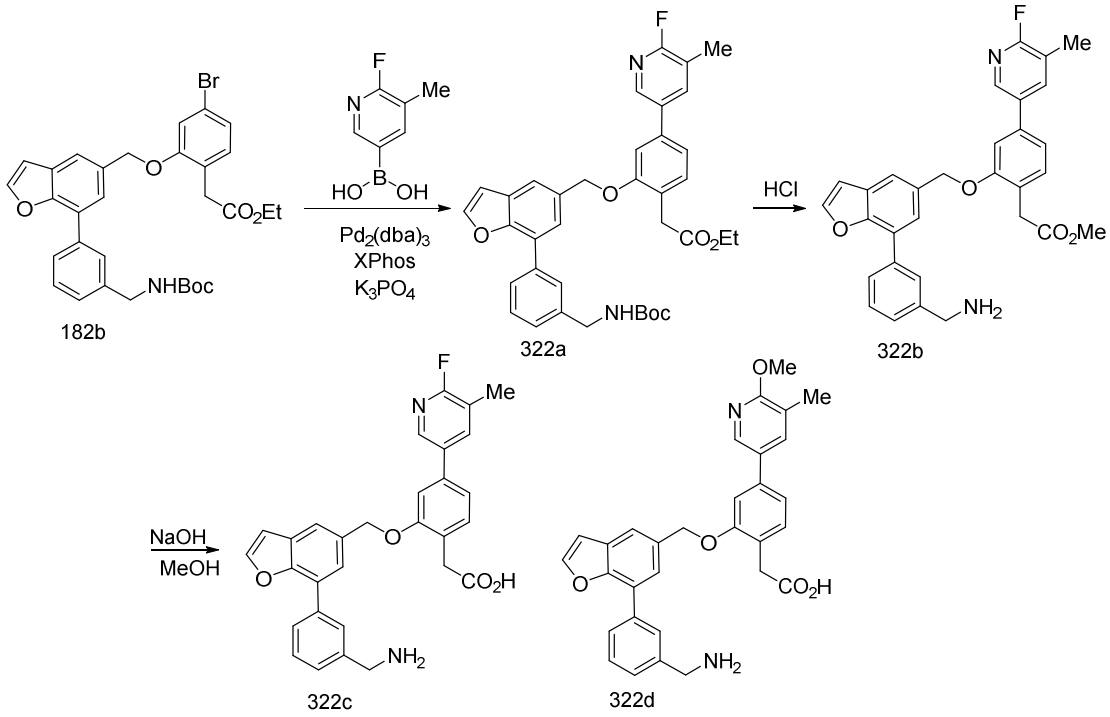
Los compuestos **303f** y **321e** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de la mezcla de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**) y 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetato de etilo (**321d**) obtenida del paso-3 precedente (1,00 g, 2,385 mmol) en dioxano (15 mL) y agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (0,671 g, 3,58 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,251 g, 0,358 mmol) y K_2CO_3 (0,989 g, 7,16 mmol) en agua (3 mL)bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 11 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%) una mezcla inseparable de 2-(2-((7-(3-

(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303f**) y 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetato de etilo (**321e**) (800 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite marrón; MS (ES+): 492,1 (M+1), (ES-): 490,1 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acético (**321f**)

Se preparó el compuesto **321f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de la mezcla de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303f**) y 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acetato de etilo (**321e**) (883 mg, 1,796 mmol; del paso-4 precedente) en MeOH (10 mL) THF (10 mL) y agua (4 mL), usando hidróxido de litio monohidrato (129 mg, 5,39 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (250 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**303g**) (50 mg, 0,120 mmol, 7 % de rendimiento) y ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)-2-(metiltio)acético (**321f**) (190 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); MS (ES+): 464,20 (M+1), (ES-): 462,10 (M-1); análisis Calculado para $C_{26}H_{25}NO_5S.HCl,1,5H_2O$: C, 59,25; H, 5,55; Cl, 6,73; N, 2,66; Encontrado: C, 59,38; H, 5,18; Cl, 7,06; N, 2,76.

Esquema-322



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acético (**322c**) y ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)fenil)acético (**322d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetato de etilo (**322a**)

Se preparó el compuesto **322a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-319 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (290 mg, 0,488 mmol) usando ácido 6-fluoro-5-metilpiridin-3-ilborónico (113 mg, 0,732 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45 mg, 0,049 mmol), XPhos (47 mg, 0,098 mmol), y K_3PO_4 acuoso 1,27 M (0,768 mL, 0,976 mmol) en *n*-BuOH (4 mL) en un vial para centelleo y calentando a 100 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetato de etilo (**322a**) (159 mg) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 9,6, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 3H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz,

1H), 5,37 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetato de metilo (**322b**)

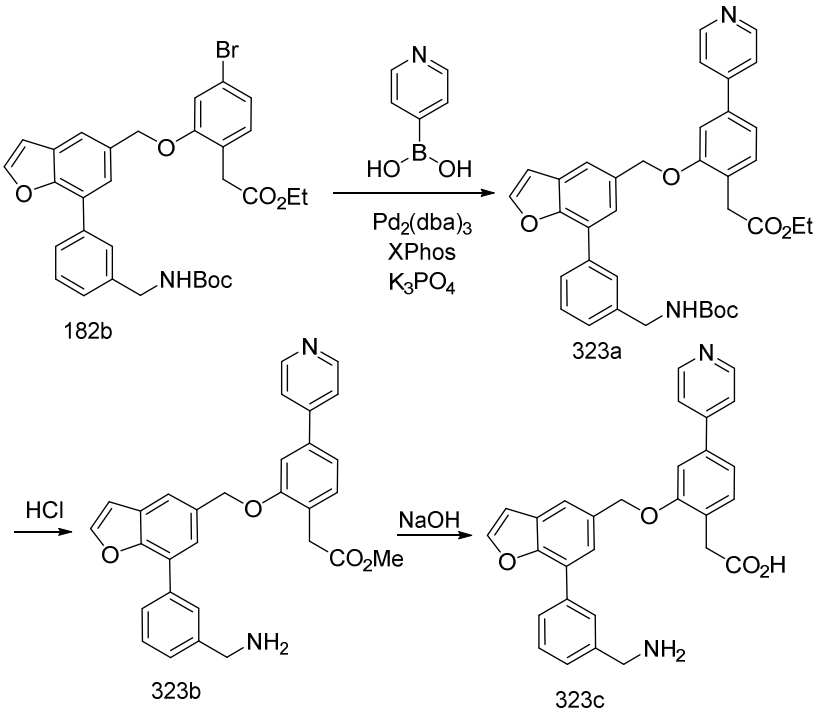
Se preparó el compuesto **322b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetato de etilo (**322a**) (159 mg, del paso-1) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,610 mL, 2,439 mmol) y agitando a 40 °C durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior, una mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**322b**); MS (ES+): 511 (metilo, M+1), 525 (etilo, M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acético (**322c**) y ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)fenil)acético (**322d**)

Los compuestos **322c y 322d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de la mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**322b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL) y agua (1 mL), usando NaOH (58,5 mg, 1,463 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)fenil)acético (**322c**) (55 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,42 (m, 3H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (dt, J = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,14 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ -75,59; MS (ES+): 497 (M+1), (ES-): 495 (M-1) y sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)fenil)acético (**322d**) (16 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (dt, J = 5,7, 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7

Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,17 - 4,11 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES+): 509 (M+1), (ES-): 507 (M-1).

Esquema-323



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acético (**323c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetato de etilo (**323a**)

Se preparó el compuesto **323a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-319 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (323 mg, 0,543 mmol) usando ácido piridin-4-ilborónico (100 mg, 0,815 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0,054 mmol), XPhos (52 mg, 0,109 mmol), y K_3PO_4 acuoso 1,27 M (0,856 mL, 1,087 mmol) en *n*-BuOH (4 mL) en un vial para centelleo y calentando a 100 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetato de etilo (**323a**) (137 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 593 (M+1).

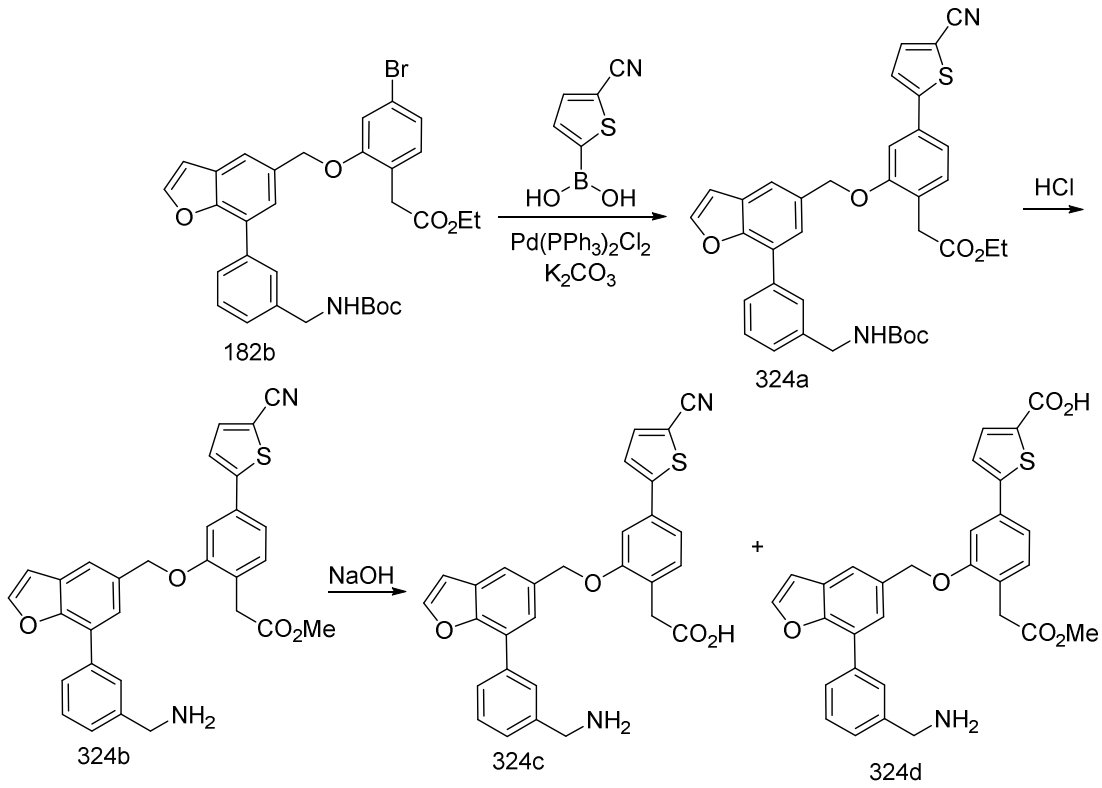
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetato de metilo (**323b**)

Se preparó el compuesto **323b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetato de etilo (**323a**) (137 mg, del paso-1) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,679 mL, 2,72 mmol) y agitando a 40 °C durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior, una mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**323b**); MS (ES+): 479 (metilo, M+1), 493 (etilo, M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acético (**323c**)

Se preparó el compuesto **323c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de la mezcla de ésteres 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acetato de metilo y etilo (**323b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL) y agua (1 mL), usando NaOH (87 mg, 2,173 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(piridin-4-il)fenil)acético (**323c**) (55 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,52 (s, 3H), 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (dt, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,14 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H); MS (ES+): 465 (M+1); Análisis calculado para $C_{29}H_{24}N_2O_4$•2,25HCl•2,5H_2O: C, 58,88; H, 5,32; Cl, 13,48; N, 4,74; Encontrado: C, 58,90; H, 5,13; Cl, 13,64; N, 4,75.

Esquema-324



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acético (**324c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetato de etilo (**324a**)

Se preparó el compuesto **324a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (312 mg, 0,525 mmol) en dioxano (4 mL), usando ácido (5-cianotiofen-2-il)borónico (88 mg, 0,577 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37 mg, 0,052 mmol) y una solución de K_2CO_3 acuoso 2 M (0,787 mL, 1,574 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-25% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetato de etilo (**324a**) (148 mg) como un aceite traslúcido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 4H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 3H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

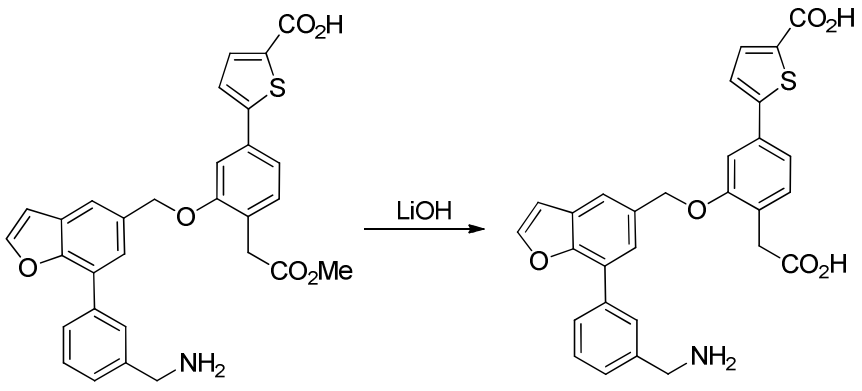
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetato de metilo (**324b**)

Se preparó el compuesto **324b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetato de etilo (**324a**) (148 mg, del paso-1) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,656 mL, 2,62 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetato de metilo (**324b**); MS (ES+): 509 (M+1), (ES-): 507 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acético (**324c**)

Se preparó el compuesto **324c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acetato de metilo (**324b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL) y agua (1 mL), usando NaOH (105 mg, 2,62 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(5-cianotiofen-2-il)fenil)acético (**324c**) (20 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H); MS (ES+): 495 (M+1) y sal de HCl de ácido 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)tiofen-2-carboxílico (**324d**) (65 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 528 (M+1).

Esquema-325

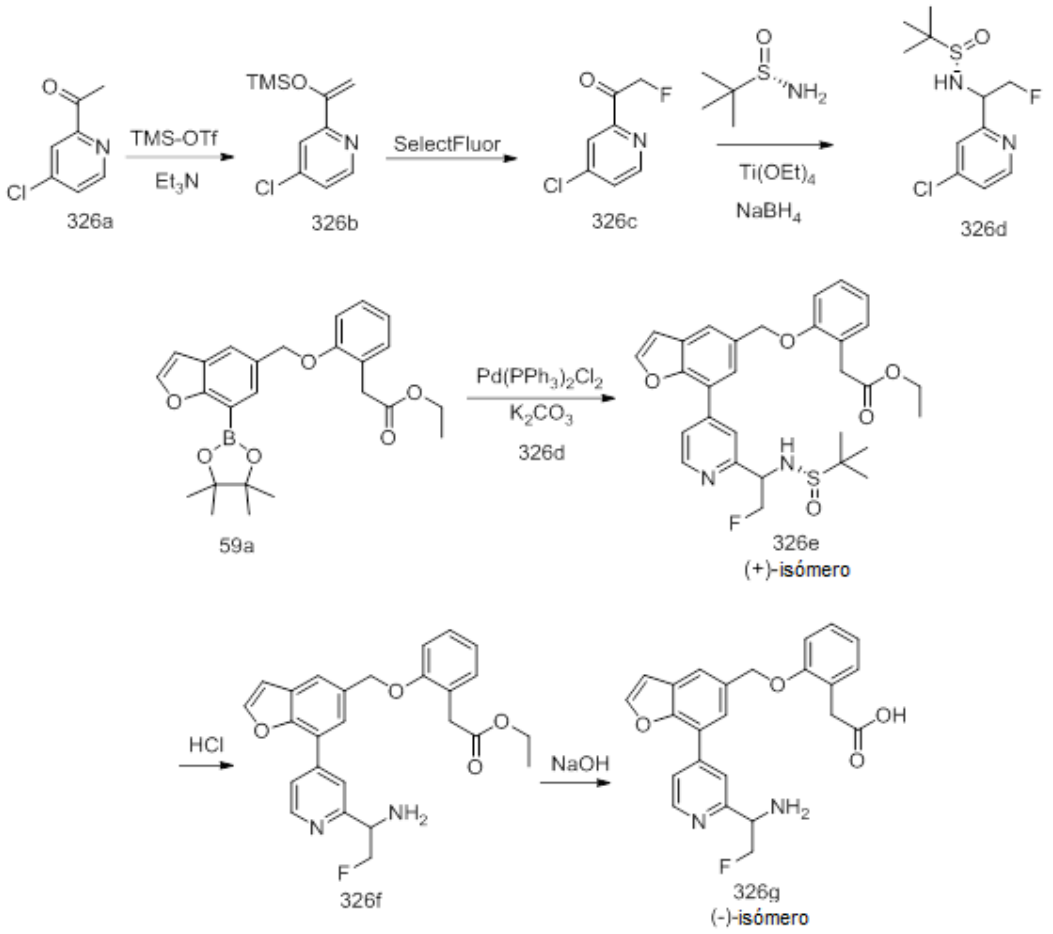


324d 325a

Preparación de ácido 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(carboximetil)fenil)tiofen-2-carboxílico (**325a**)

Se preparó el compuesto **325a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de ácido 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)tiofen-2-carboxílico (**324d**) (60 mg, 0,114 mmol) en MeOH (3 mL) usando LiOH acuoso 2,5 M (0,455 mL, 1,137 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 5-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(carboximetil)fenil)tiofen-2-carboxílico (**325a**) (38 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,51 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 514 (M+1), (ES-): 512 (M-1).

Esquema-326



Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**326g**)

Paso-1: Preparación de 4-cloro-2-(1-((trimetilsilil)oxi)vinil)piridina (**326b**)

A una solución de 1-(4-cloropiridin-2-il)etanona **(326a)** (5,0 g, 32,1 mmol; CAS# 60159-37-7) y Et_3N (9,76 g, 96 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C se agregó TMS-OTf (14,29 g, 64,3 mmol) en DCM (2 mL) por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 0 °C durante 2 h. La solución se lavó con H_2O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-cloro-2-(1-((trimetilsilil)oxi)vinil)piridina (**326b**) como un aceite anaranjado que se usó sin modificaciones para el siguiente paso sin purificación; MS (ES+): 228/230 (M+1).

Paso-2: Preparación de 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanona (**326c**)

A una solución de 4-cloro-2-(1-((trimetilsilil)oxi)vinil)piridina (**326b**) (del paso-1 precedente) en MeCN (20 mL) se agregó SelectFluor (14,80 g, 41,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y

H_2O (30 mL) y se continuó la agitación durante 15 min. La fase orgánica se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 25). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con 0-2% de EtOAc en hexano) para dar 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanona (**326c**) (1,80 g, 10,37 mmol, 32,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 8,01 (dt, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,85 (s, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -235,43; MS (ES+): 174/176 (M+1).

Paso-3: Preparación de (S)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**326d**)

A una solución de 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanona (**326c**) (600 mg, 3,46 mmol), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (838 mg, 6,91 mmol) se agregó una solución de $Ti(OEt)_4$ (2366 mg, 10,37 mmol) en THF (20 mL) y se calentó a 65 °C durante 16 h bajo nitrógeno. La solución color rojo intenso resultente se enfrió a -48 °C y se agregó por goteo a una solución de $NaBH_4$ (436 mg, 11,52 mmol) en THF (5 mL) a -48 °C y se agitó a -48 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo cuidadosamente con MeOH, se volcó sobre salmuera (20 mL) y se agitó enérgicamente durante 30 minutos. El residuo sólido se retiró mediante filtración, la almohadilla se lavó con EtOAc (50 mL) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano) para dar (S)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**326d**) (127 mg, 13 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,3, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,92 - 4,48 (m, 3H), 1,15 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,53; MS (ES+) 279/281 (M+1).

Paso-4: Preparación de (+)-2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**326e**)

Se preparó el compuesto **326e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (219 mg, 0,501 mmol) en dioxano (9 mL) usando (S)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**326d**) (127 mg, 0,456 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (48 mg, 0,068 mmol) y una solución de K_2CO_3 (189 mg, 1,367 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexanos), (+)-2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**326e**) (98 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+) 553 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +40,0 (c = 0,01, MeOH)

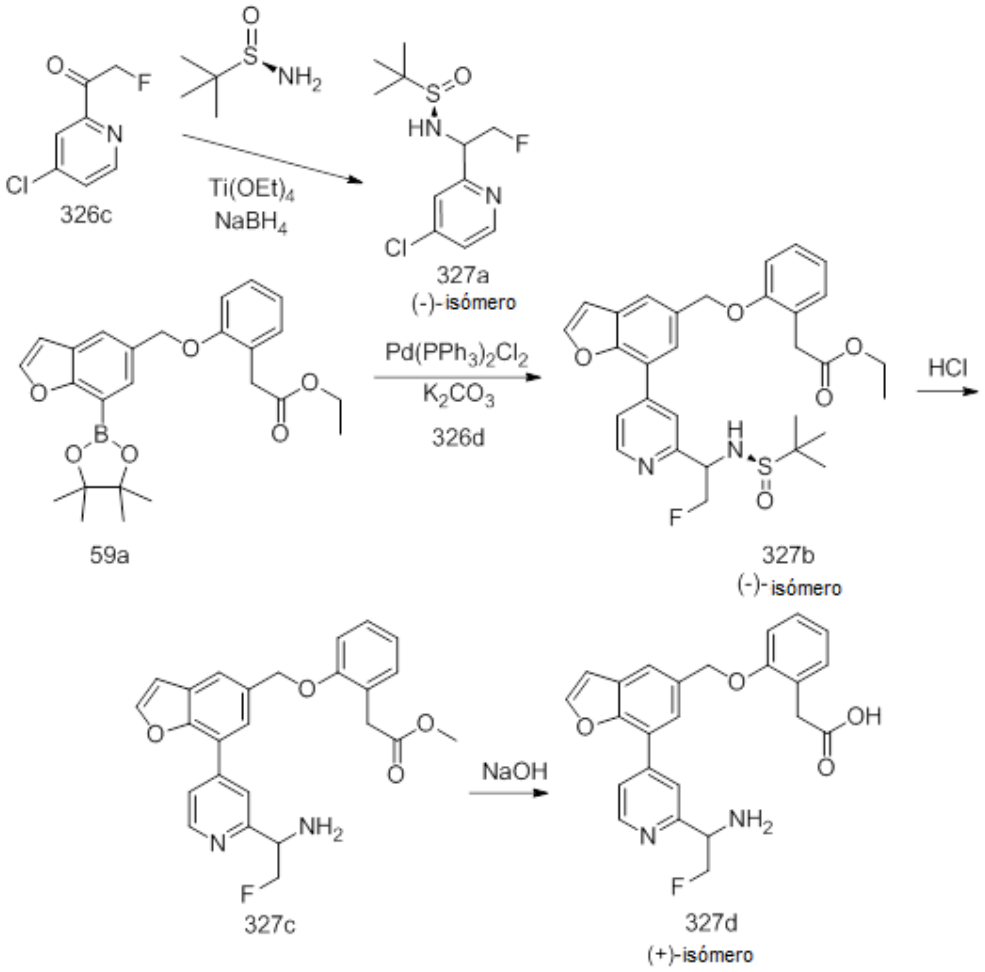
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**326f**)

Se preparó el compuesto **326f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de (+)-2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**326e**) (98 mg; del paso-4 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano; 0,569 mL, 2,278 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con DMA 80 en diclorometano), 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**326f**) que se usó sin modificaciones en el paso siguiente; MS (ES+): 435 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**326g**)

Se preparó el compuesto **326g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**326f**) (del paso-5 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando NaOH (55 mg, 1,367 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido (-)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**326g**) (15 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 3H), 8,80 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,13 - 4,79 (m, 3H), 3,62 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -226,50; MS (ES+): 421 (M+1), (ES-): 419 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -9,23 (c = 0,13, MeOH).

Esquema-327



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**327d**)

Paso-1: Preparación de (-)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**327a**)

Se preparó el compuesto **327a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-326 a partir de 1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetanona (**326c**) (500 mg, 2,88 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (367 mg, 3,02 mmol) usando una solución de $Ti(OEt)_4$ (1314 mg, 5,76 mmol) en THF (20 mL) y calentando a 65 °C durante 16 h bajo nitrógeno, luego reduciendo la imina obtenida usando una solución de $NaBH_4$ (436 mg, 11,52 mmol) en THF (5 mL) y agitando a -48 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), (-)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**327a**) (82 mg, 10 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,3, 2,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,50 (m, 3H), 1,16 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,53; MS (ES+): 279/281 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -40,00 (c = 0,03, MeOH)

Paso-2: Preparación de (-)-2-(2-((7-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**327b**)

Se preparó el compuesto **327b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (141 mg, 0,324 mmol) en dioxano (9 mL) usando (-)-N-(1-(4-cloropiridin-2-il)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**327a**) (82 mg, 0,294 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (31 mg, 0,044 mmol) y una solución de K_2CO_3 (122 mg, 0,882 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexanos), (-)-2-(2-((7-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**327b**) (72 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 553 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -22,82 (c = 0,035, MeOH)

Paso-3: Preparación de ésteres 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo y etilo (**327c**)

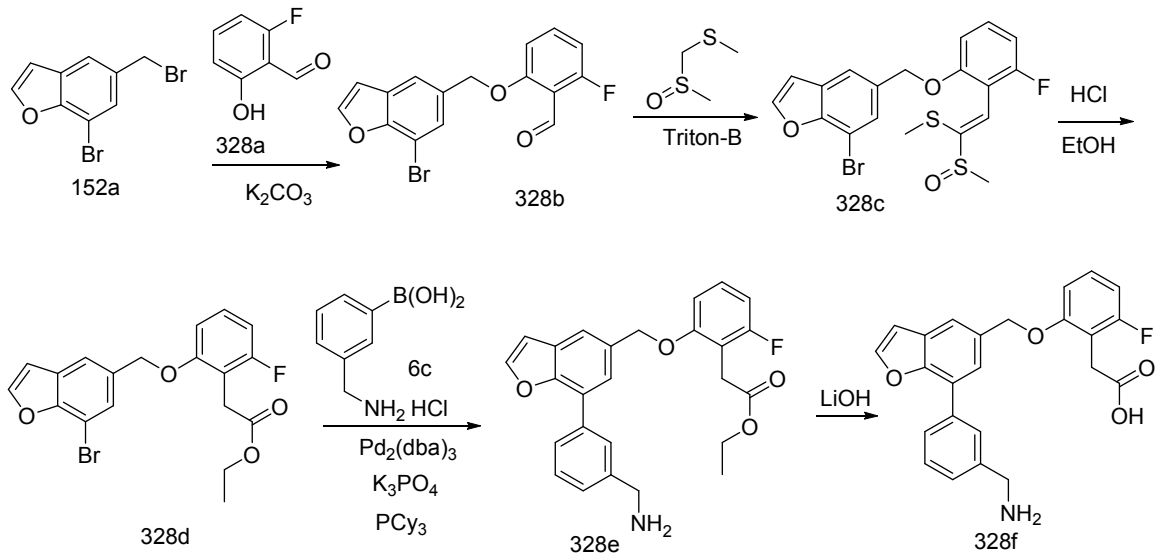
Se preparó el compuesto **327c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de (-)-2-(2-((7-(2-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**327b**) (72 mg; del paso-2 precedente en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano; 0,588 mL, 2,353 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, una mezcla de ésteres 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo y etilo (**327c**); MS (ES+): 435 (metilo, M+1), 449 (etilo, M+1).

Paso-4: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**327d**)

Se preparó el compuesto **327d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de una mezcla de ésteres 2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo y etilo (**327c**) (del paso-3 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando NaOH (47 mg, 1,177 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo

con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2-fluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**327d**) (19 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 3H), 8,80 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,08 - 4,79 (m, 3H), 3,61 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -226,26; MS (ES+): 421 (M+1), 419 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +10,73 (c = 0,205, MeOH).

Esquema-328



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acético (**328f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorobenzaldehído (**328b**)

Se preparó el compuesto **328b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (2,069 g, 7,14 mmol) usando 2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (**328a**) (1 g, 7,14 mmol), K_2CO_3 (2,96 g, 21,41 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 50 % de acetato de etilo en hexanos), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorobenzaldehído (**328b**) (2,05 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (dd, J = 1,3, 0,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 8,5,

6,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 6,92 (ddt, *J* = 10,8, 8,4, 0,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -115,52; MS (ES+): 370,9 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((3-fluoro-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**328c**)

Se preparó el compuesto **328c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorobenzaldehído (**328b**) (2 g, 5,73 mmol) en THF (30 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (1,139 g, 9,17 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%, 0,521 mL, 2,86 mmol) y calentando a reflujo durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((3-fluoro-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**328c**) (795mg, 31% de rendimiento) como un gel incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -110,68.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetato de etilo (**328d**)

Se preparó el compuesto **328d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((3-fluoro-2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**328c**) (790 mg, 1,735 mmol) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,169 mL, 8,67 mmol) y calentando a reflujo durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0 hasta 100 % de acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetato de etilo (**328d**) (626mg, 89 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,31 (td, *J* = 8,4, 7,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 9,3, 8,3, 0,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,82.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetato de etilo (**328e**)

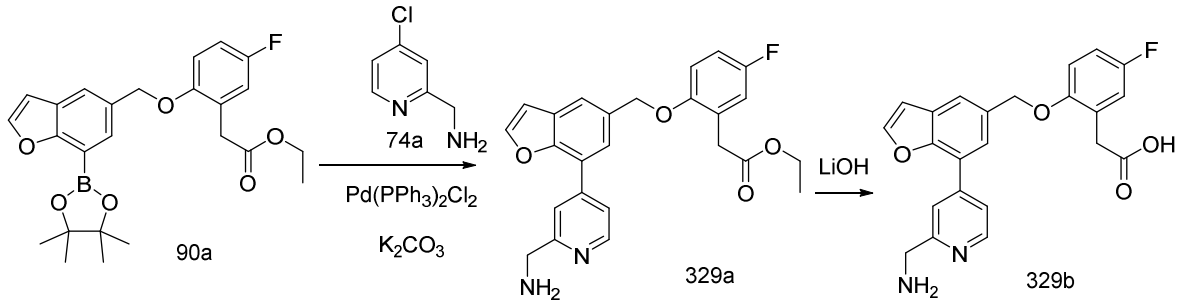
Se preparó el compuesto **328e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetato de etilo (**328d**) (300mg, 0,737 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (167 mg, 1,105 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 1,7 mL,

2,21 mmol), triciclohexilfosfina (62 mg, 0,221 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (68 mg, 0,074 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo 0 hasta 100 % DMA80 en DCM], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetato de etilo (**328e**) (176mg, 55 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 2H), 6,83 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -116,84; MS (ES+): 434,1 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acético (**328f**)

Se preparó el compuesto **328f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acetato de etilo (**328e**) (175mg, 0,404 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando hidróxido de litio 2N (0,807 mL, 1,615 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-6-fluorofenil)acético (**328f**) (57mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -116,60; MS (ES+): 406,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl,1,25H_2O: C, 62,07; H, 5,10; N, 3,02; Encontrado: C, 62,26; H, 4,88; N, 3,07.

Esquema-329



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**329b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**329a**)

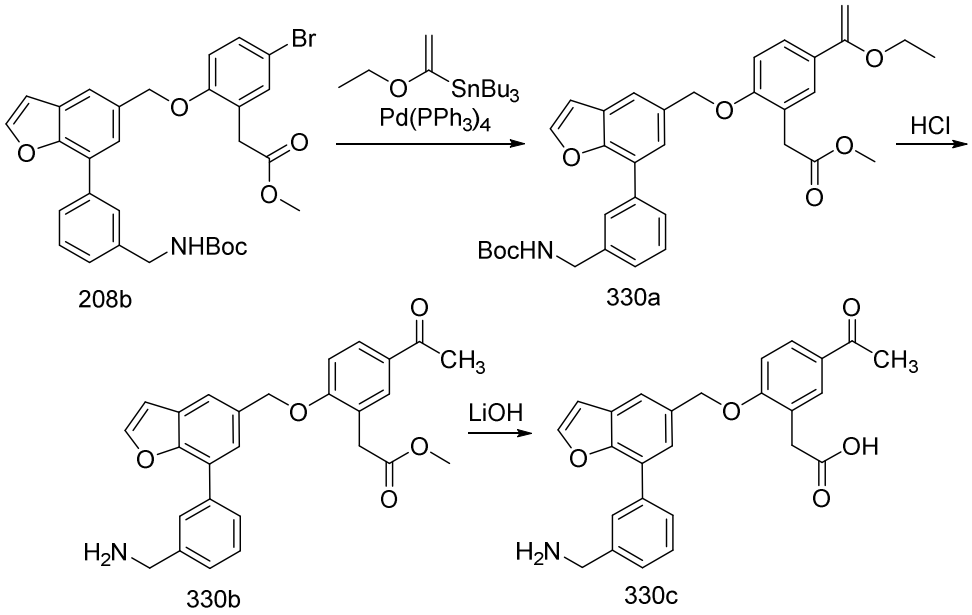
Se preparó el compuesto **329a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**90a**) (0,21 g, 0,46 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,10 g, 0,69 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,05 g, 0,07 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,16 g, 1,16 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**329a**) (0,12 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 435,2 (M+1); MS (ES-): 433,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**329b**)

Se preparó el compuesto **329b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**329a**) (0,12 g, 0,27 mmol) en MeOH/THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,09 g, 2,17 mmol) en agua (1mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl *de* ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**329b**) (0,07 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,01 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -

124,05; MS (ES+): 407,9 (M+1); Análisis calculado para: $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,75HCl,1,5H_2O: C, 55,56; H, 4,81; Cl, 12,48; N, 5,63; Encontrado: C, 55,22; H, 4,58; Cl, 12,48; N, 5,67.

Esquema-330



Preparación de ácido 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**330c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(1-etoxivinil)fenil)acetato de metilo (**330a**)

A una solución de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**) (0,2 g, 0,35 mmol) en DMF (4 mL) se agregó tributil(1-etoxivinil)estannano (0,153 mL, 0,45 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,04 g, 0,03 mmol), la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-50%] para obtener 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(1-etoxivinil)fenil)acetato de metilo (**330a**) (0,05 g, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco.; MS (ES+): 494,9 (M-Boc+Na).

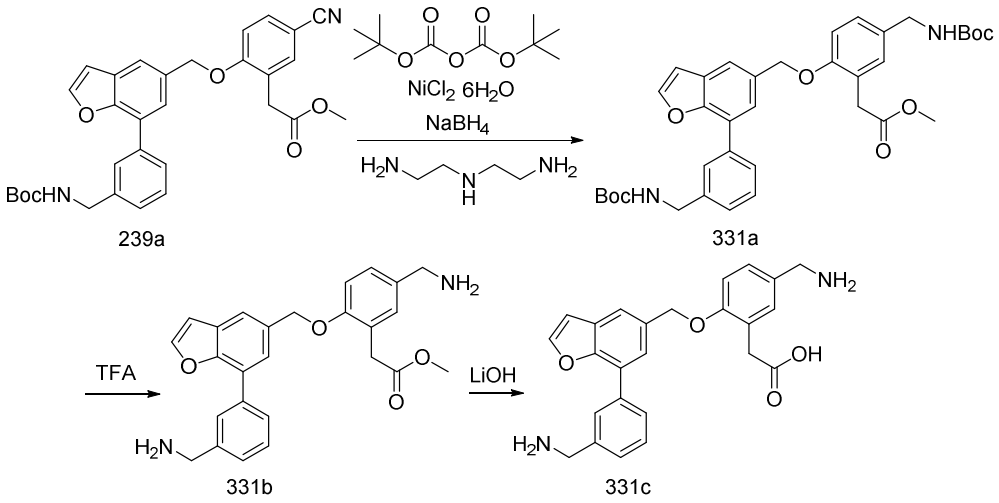
Paso-2: Preparación de 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**330b**)

Se preparó el compuesto **330b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-(1-etoxivinil)fenil)acetato de metilo (**330a**) (0,05 g, 0,09 mmol) en metanol (3 mL) usando ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano, 0,66 mL, 2,62 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**330b**) (0,04 g, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 440,0 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**330c**)

Se preparó el compuesto **330c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**330b**) (0,05 g, 0,11 mmol) en THF (4 mL) y metanol (4 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,04 g, 0,90 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-50%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(5-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**330c**) (0,02 g, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 8,28 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 3H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,51 (s, 3H); MS (ES+): 430,0 (M+1).

Esquema-331



Preparación de ácido 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**331c**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**331a**)

Se preparó el compuesto **331a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5 cianofenil)acetato de metilo (**239a**) (0,06 g, 0,11 mmol) en metanol anhidro (5 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (7 mg, 0,03 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo [$(Boc)_2O$)] (0,08 g, 0,34 mmol), borohidruro de sodio (0,03 g, 0,68 mmol) y tratando con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,03 mL, 0,23 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 4 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos desde 0 hasta 60%), 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**331a**) (0,03 g, 47 % de rendimiento) como una cera color amarillo pálido; MS (ES+): 531,0 (M-Boc+1).

Paso-2: Preparación de 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**331b**)

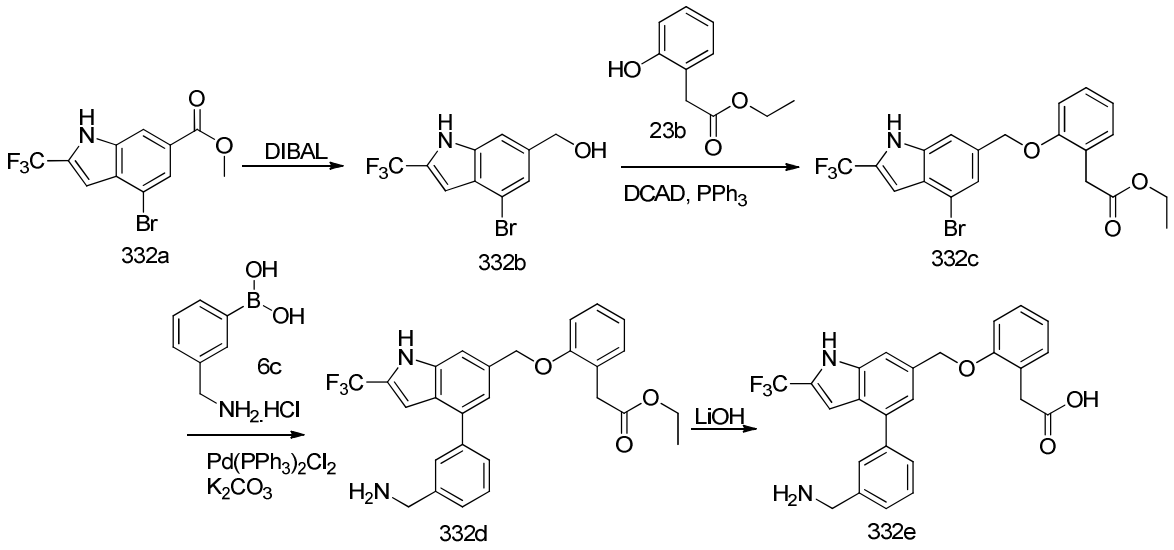
Se preparó el compuesto **331b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**331a**) (0,03 g, 0,05 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,08 mL, 1,08 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con MeOH en DCM entre 0-50%], 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-

(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**331b**) (0,02 g, 100 % de rendimiento) como una cera traslúcida; MS (ES+): 431,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**331c**)

Se preparó el compuesto **331c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**331b**) (0,04 g, 0,09 mmol) en THF (4 mL) y metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,03 g, 0,74 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(5-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**331c**) (0,02 g, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 8,26 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 417,2 (M+1); MS (ES-): 415,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{24}N_2O_4$,3HCl,2H_2O: C, 55,25; H, 5,94; Cl, 13,05; N, 5,15; Encontrado: C, 54,92; H, 5,64; Cl, 13,41; N, 5,17.

Esquema-332



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**332e**)

Paso-1: Preparación de (4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol (**332b**)

Se preparó el compuesto **332b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-212 a partir de 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**332a**) (1,29 g, 4,01 mmol; CAS# 2089041-22-3; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Yang, Xinye et al; en Faming Zhuanli Shenqing, 106478500, 08 de marzo de 2017) en DCM (25 mL) usando DIBAL-H en DCM 1 M (10,01 mL, 10,01 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-50% de EtOAc en Hexano), (4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol (**332b**) (1,05 g, 89 % de rendimiento) como un sólido marrón; MS (ES-): 293,0 & 291,9 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**332c**)

Se preparó el compuesto **332c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol (**332b**) (0,5 g, 1,70 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (0,58 g, 2,21 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,40 g, 2,21 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 0,81 g, 2,21 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexanos entre 0-30%], 2-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**332c**) (0,15 g, 19 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES-): 456,0 & 454,0 (M-1).

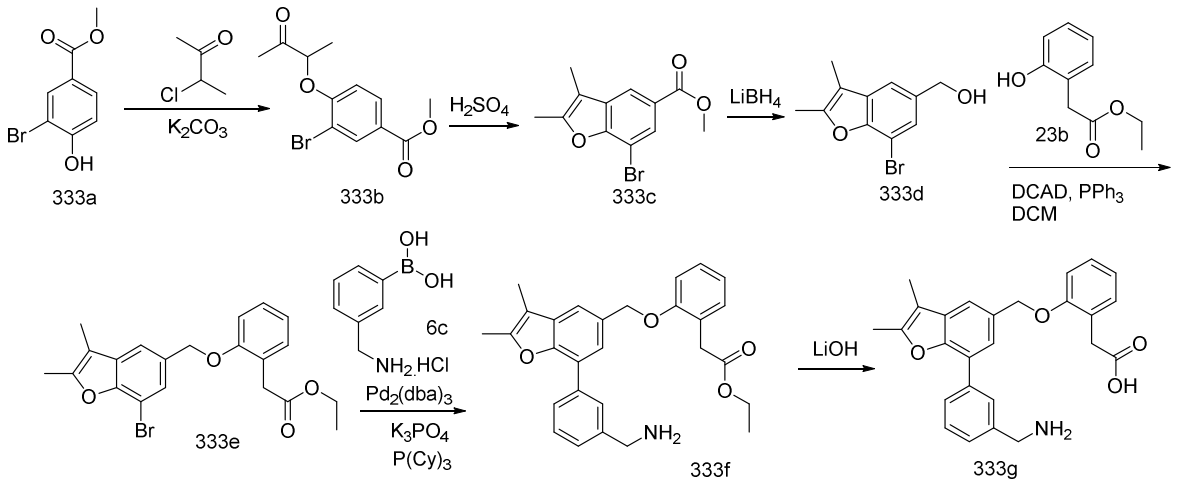
Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**332d**)

Se preparó el compuesto **332d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**332c**) (0,15 g, 0,33 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,09 g, 0,49 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,46 g, 0,99 mmol) en agua (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,04 g, 0,05 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 90 °C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-30%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**332d**) (0,1 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 483,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**332e**)

Se preparó el compuesto **332e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**332d**) (0,1 g, 0,21 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,04 g, 0,83 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl *de* ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**332e**) (3 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,16 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -58,73; MS (ES+): 455,1 (M+1); MS (ES-): 453,1 (M-1).

Esquema-333



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**333g**)

Paso-1: Preparación de 3-bromo-4-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoato de metilo (**333b**)

A una solución de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**333a**) (50g, 216 mmol) y 3-clorobutan-2-ona (21,86 mL, 216 mmol) en acetona anhidra (240 mL) se agregó K_2CO_3 (90 g, 649 mmol) y se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se retiró mediante filtración. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se recristalizó a partir de una mezcla de acetona-hexano. El sólido se recogió mediante filtración y las aguas madre se purificaron mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 320 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos

desde 0 hasta 30%)] para dar 3-bromo-4-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoato de metilo (**333b**) (56,1 g, 86 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**333c**)

A 3-bromo-4-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoato de metilo (**333b**) (56 g, 186 mmol) se agregó ácido sulfúrico (41,7 mL, 744 mmol) helado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla se recristalizó a partir de EtOH para dar 7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**333c**) (29,5 g, 56 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de (7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metanol (**333d**)

Se preparó el compuesto **333d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-76 a partir de 7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**333c**) (10 g, 35,3 mmol) en THF (150 mL) usando $LiBH_4$ (17,66 mL, 70,6 mmol) y MeOH (2,86 mL, 70,6 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-60%], (7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metanol (**333d**) (7,05 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,35 (m, 2H), 5,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,56 (dt, J = 5,8, 0,7 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,13 (d, J = 0,9 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**333e**)

Se preparó el compuesto **333e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metanol (**333d**) (1 g, 3,92 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (1,131 g, 4,31 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,777 g, 4,31 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,583 g, 4,31 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24g), eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**333e**) (704 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,42 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,14 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

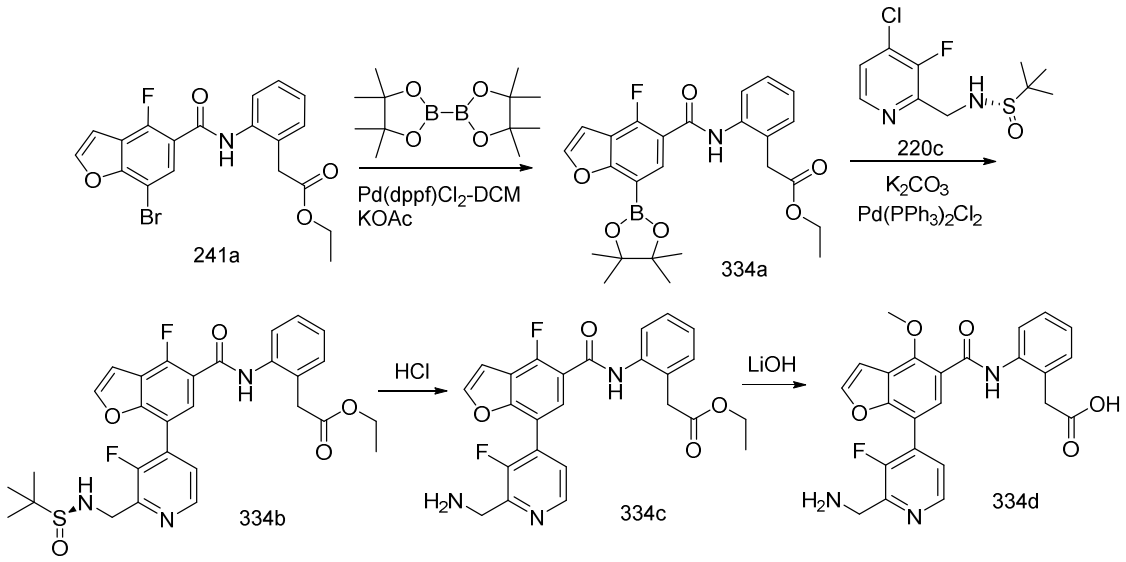
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**333f**)

Se preparó el compuesto **333f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**333e**) (300mg, 0,719 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (163 mg, 1,078 mmol), fosfato de tripotasio (1,3M, 1,7 mL, 2,2 mmol), triciclohexilfosfina (61 mg, 0,216 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 125 °C durante 60 min en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con DCM/DMA80], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**333f**) (164mg, 51 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,41 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**333g**)

Se preparó el compuesto **333g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**333f**) (160mg, 0,361 mmol) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de acuoso hidróxido de litio 1N (1,082 mL, 1,082 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2,3-dimetilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**333g**) (120mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 – 7,87 (m, 2H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ES+): 416,2 (M+1); (ES-): 414,0 (M-1); Análisis Calculado para $C_{26}H_{25}NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 67,09; H, 5,96; Cl, 7,62; N, 3,01; encontrado: C, 67,03; H, 5,89; Cl, 7,53; N, 3,04.

Esquema-334



Preparación de ácido 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**334d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334a**)

Se preparó el compuesto **334a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-(7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**241a**) (193 mg, 0,459 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (178 mg, 0,701 mmol), acetato de potasio (165 mg, 1,681 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (66 mg, 0,081 mmol) en dioxano anhidro (6 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-50 %], 2-(2-(4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334a**) (128 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 468,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334b**)

Se preparó el compuesto **334b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-(4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334a**) (128 mg, 0,274 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (82 mg, 0,310 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Pd(PPh_3)$_2Cl_2$) (45 mg, 0,064 mmol) y una solución de K_2CO_3 (134 mg, 0,970 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una

atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA/DCM entre 0-80%], 2-(2-(7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334b**) (156 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 570,1 (M+1).

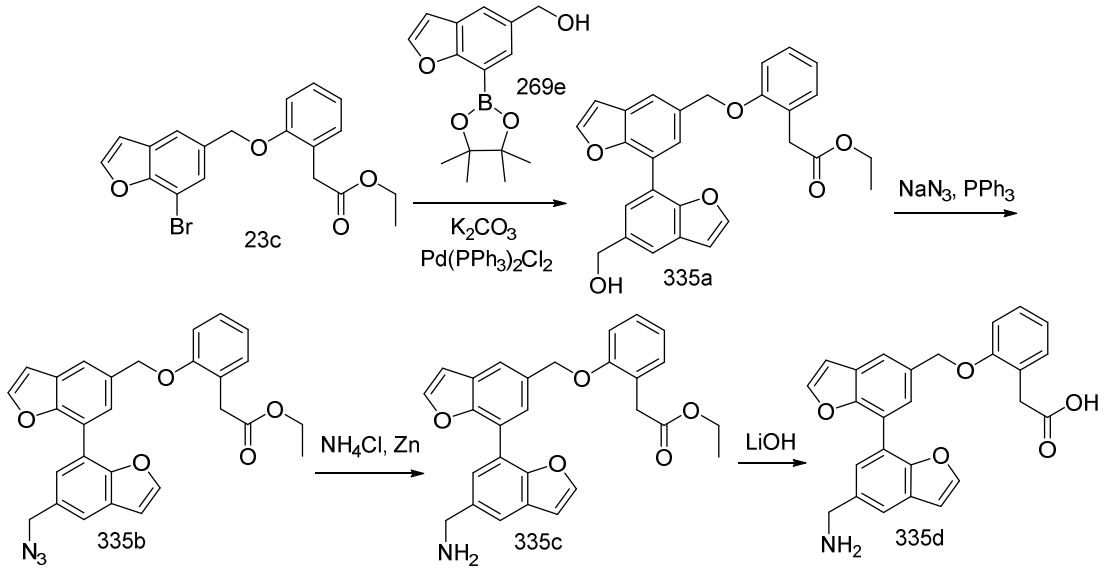
Paso-3: Preparación de 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334c**)

Se preparó el compuesto **334c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-(7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334b**) (156 mg, 0,274 mmol) en metanol (8 mL) usando HCl (4M en dioxano; 0,3 mL, 1,200 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-100%], 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334c**) (31 mg, 25 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**334d**)

Se preparó el compuesto **334d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**334c**) (31 mg, 0,069 mmol) en MeOH (6 mL), THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (46 mg, 1,10 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-(7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-metoxibenzofuran-5-carboxamido)fenil)acético (**334d**) (11 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,18 – 7,02 (m, 1H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,28 (s, 3H), 3,66 (s, 2H); MS (ES+): 450,1 (M+1); MS (ES-): 448,1 (M-1).

Esquema-335



Preparación de ácido 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acético (**335d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((5'-(hidroximetil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335a**)

Se preparó el compuesto **335a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**23c**) (464 mg, 1,192 mmol) en dioxano (5 mL) usando (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (329 mg, 1,200 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (111 mg, 0,158 mmol) y una solución de K_2CO_3 (530 mg, 3,83 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 10-80%], 2-(2-((5'-(hidroximetil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335a**) (357 mg, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,85 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((5'-(azidometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335b**)

A una solución de 2-(2-((5'-(hidroximetil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335a**) (352 mg, 0,771 mmol) en CCl_4 (8 mL) DMF (2 mL) se agregó NaN_3 (82 mg, 1,261 mmol) y PPh_3 (486 mg, 1,853 mmol) y se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua (10 mL) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA/DCM entre 0-50%] para dar 2-(2-((5'-(azidometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335b**) (253 mg, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 – 8,04 (m, 2H), 7,87 – 7,67 (m, 4H), 7,34 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 3H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,83 (q, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,1, 2,6 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335c**)

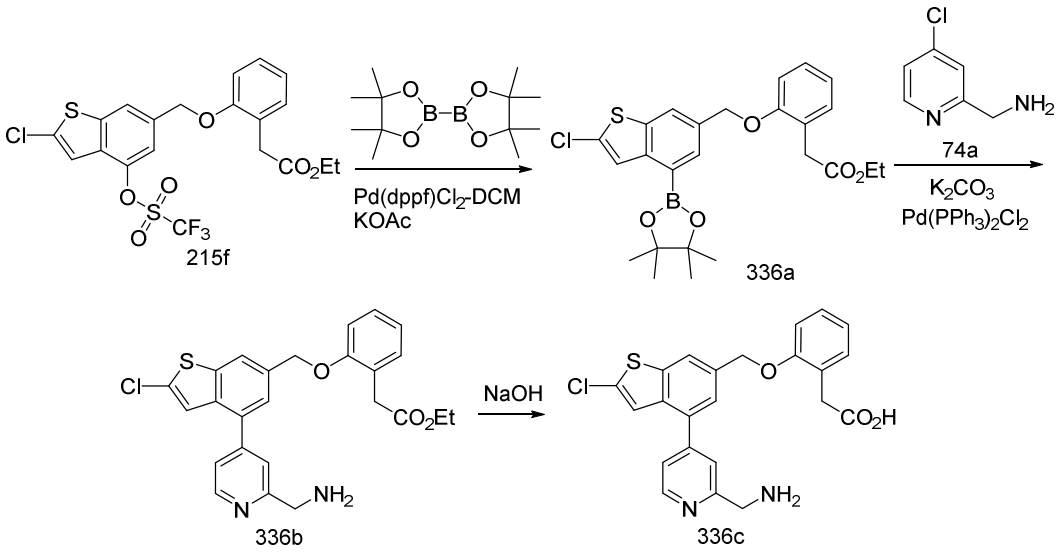
A una solución de 2-(2-((5'-(azidometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335b**) (195 mg, 0,405 mmol) en EtOH (8 mL), agua (3 mL) se agregó cloruro de amonio (113 mg, 2,112 mmol), zinc (90 mg, 1,376 mmol) y se calentó a reflujo durante 90 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío para eliminar el etanol. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%] para dar 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335c**) (72 mg, 39,0 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 2H), 6,91 (td, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,86 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 456,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acético (**335d**)

Se preparó el compuesto **335d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**335c**) (70 mg, 0,154 mmol) en MeOH (6 mL), THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (68 mg, 1,62 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con

ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((5'-(aminometil)-[7,7'-bibenzofuran]-5-il)metoxi)fenil)acético (**335d**) (51 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (s, 2H), 8,02 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 7,10 – 6,97 (m, 3H), 6,84 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H); MS (ES+): 428,2 (M+1); MS(ES-): 426,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{21}NO_5$.HCl.H_2O:C, 64,80; H, 5,02; Cl, 7,36; N, 2,91; Encontrado: C, 64,54; H, 4,84; Cl, 7,59; N, 2,89.

Esquema-336



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**336c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**336a**)

Se preparó el compuesto **336a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215f**) (200 mg, 0,393 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (150 mg, 0,589 mmol), acetato de potasio (116 mg, 1,179 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (32 mg, 0,039 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-4% de EtOAc en hexano], 2-(2-((2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**336a**) (117 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite

incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,90 (dq, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,40 (s, 12H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

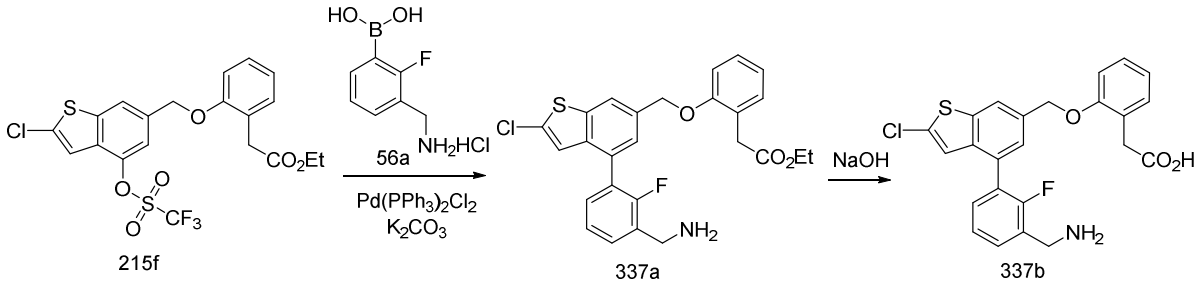
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**336b**)

Se preparó el compuesto **336b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**336a**) (154 mg, 0,316 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (50 mg, 0,348 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (22 mg, 0,032 mmol) y una solución de K_2CO_3 (131 mg, 0,949 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-4% de MeOH en DCM], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**336b**) (23 mg) como un aceite amarillo pálido (23 mg); MS (ES+): 467/469 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**336c**)

Se preparó el compuesto **336c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**336b**) (23 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de NaOH (63,3 mg, 1,582 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**336c**) (14 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,15 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H). pureza HPLC: 100%; MS (ES+): 439/441 (M+1), (ES-): 437/439 (M-1).

Esquema-337



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**337b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**337a**)

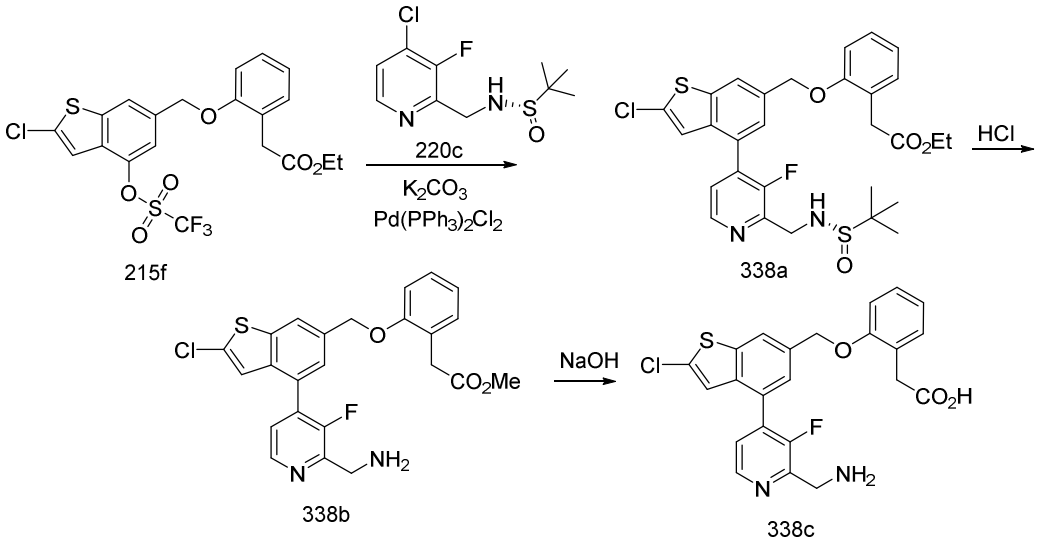
Se preparó el compuesto **337a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215f**) (143 mg, 0,281 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (64 mg, 0,309 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (20 mg, 0,028 mmol) y una solución de K_2CO_3 (117 mg, 0,843 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-4% de MeOH en DCM], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**337a**) (62 mg) como un aceite amarillo pálido traslúcido (62 mg); MS (ES+): 484/486 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**337b**)

Se preparó el compuesto **337b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**337a**) (62 mg, del paso-1 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de NaOH (23 mg, 0,562 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**337b**) (45 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 3,3, 0,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,11 - 7,03

(m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 456/458 (M+1); (ES-): 454/456 (M-1).

Esquema-338



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**338c**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((2-cloro-4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**338a**)

Se preparó el compuesto **338a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**215f**) (117 mg, 0,240 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (70,0 mg, 0,264 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (17 mg, 0,024 mmol) y una solución de K_2CO_3 (100 mg, 0,721 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0-2% de MeOH en DCM], (+)-(S)- 2-(2-((2-cloro-4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**338a**) (145 mg) como un aceite amarillo pálido (145 mg); MS (ES+) 589/591; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +20,0 (c = 0,03, MeOH)

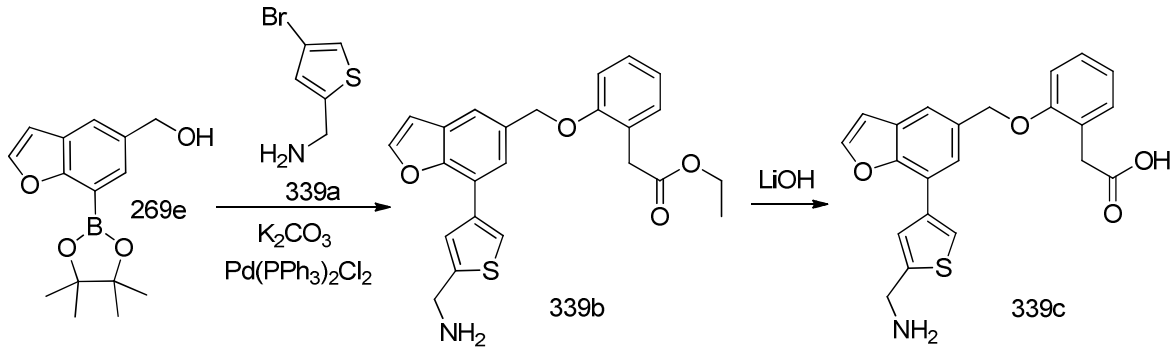
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**338b**)

Se preparó el compuesto **338b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((2-cloro-4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**338a**) (145 mg, del paso-1 precedente) en metanol (5 mL) usando HCl (4M en dioxano; 0,18 mL, 0,721 mmol) y calentando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**338b**) (25 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 471/473 (metiléster, M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**338c**)

Se preparó el compuesto **338c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**338b**) (25 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (2 mL), THF (1 mL) usando una solución de NaOH (28,8 mg, 0,721 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-clorobenzo[b]tiofen-6-il)metoxi)fenil)acético (**338c**) (13 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,37 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 457/459, (ES-): 455/457.

Esquema-339



Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**339c**)

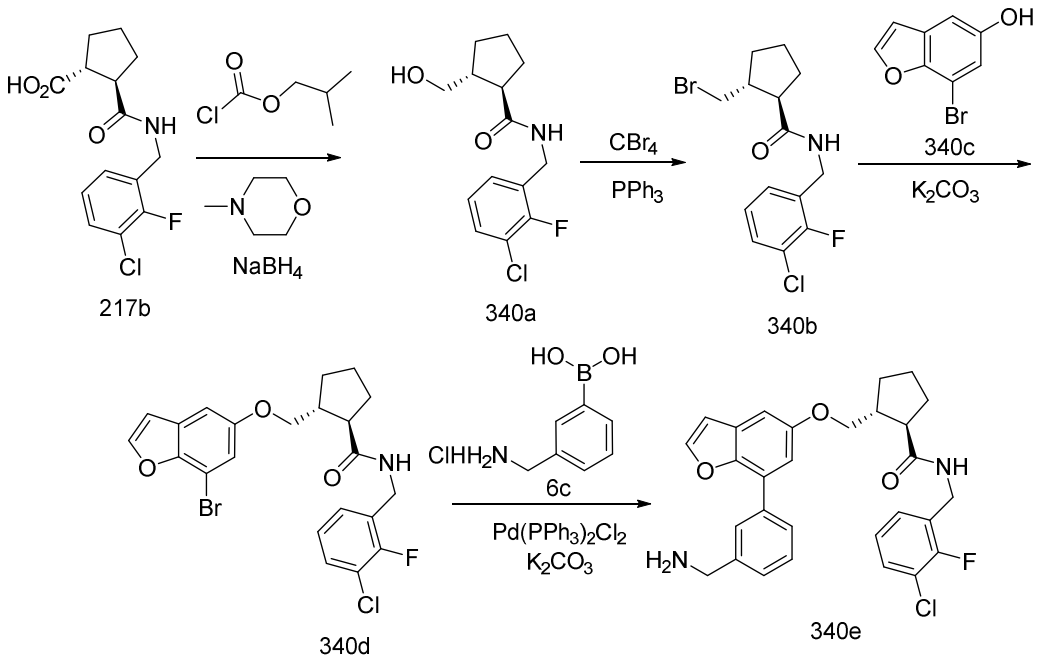
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**339b**)

Se preparó el compuesto **339b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (4-bromotiofen-2-il)metanamina (**339a**) (300 mg, 1,562 mmol; CAS# 479090-38-5) en dioxano (5 mL) usando (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (496 mg, 1,137 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (127 mg, 0,181 mmol) y una solución de K_2CO_3 (498 mg, 3,60 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH/DCM entre 0-20%], 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**339b**) (475 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS(ES+): 422,1 (M+1), MS(ES-): 420,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**339c**)

Se preparó el compuesto **339c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**339b**) (380 mg, 0,902 mmol) en MeOH (6 mL), THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (152 mg, 3,62 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**339c**) (155 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 / D_2O) δ 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 2H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 394,1 (M+1); MS (ES-): 392,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{22}H_{19}NO_4S$. HCl,1,25 H_2O: C, 58,40; H, 5,01; Cl, 7,84; N, 3,10; Encontrado: C, 58,52; H, 5,07; Cl, 8,09, N, 3,20.

Esquema-340



Preparación de (*trans*)-2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340e**)

Paso-1: Preparación de (*trans*)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(hidroximetil)ciclopentancarboxamida (**340a**)

Se preparó el compuesto **340a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido (*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentancarboxílico (**217b**) (1,2 g, 2,91 mmol) usando N-metilmorfolina (0,202 g, 2,002 mmol) en THF (15 mL), cloroformiato de isobutilo (0,262 mL, 2,002 mmol) y $NaBH_4$ (0,189 g, 5,0 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), (*trans*)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(hidroximetil)ciclopentancarboxamida (**340a**) (0,30 g, 63 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (t, J = 5,9 Hz, 0H), 7,47 (td, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,08 (m, 2H), 4,42 - 4,21 (m, 2H), 3,34 (qd, J = 10,6, 6,4 Hz, 2H), 2,35 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (h, J = 7,3 Hz, 1H), 1,93 - 1,43 (m, 4H), 1,33 (dq, J = 13,6, 7,2 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,75; MS (ES+): 286/288 (M+1).

Paso-2: Preparación de (*trans*)-2-(bromometil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340b**)

Se preparó el compuesto **340b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-152 a partir de (*trans*)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-

(hidroximetil)ciclopentancarboxamida (**340a**) (0,30 g, 1,050 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,303 g, 1,155 mmol), CBr_4 (0,383 g, 1,155 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano), (*trans*)-2-(bromometil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340b**) (0,21 g, 57 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 348/350 (M+1).

Paso-3: Preparación de (*trans*)-2-(((7-bromobenzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340d**)

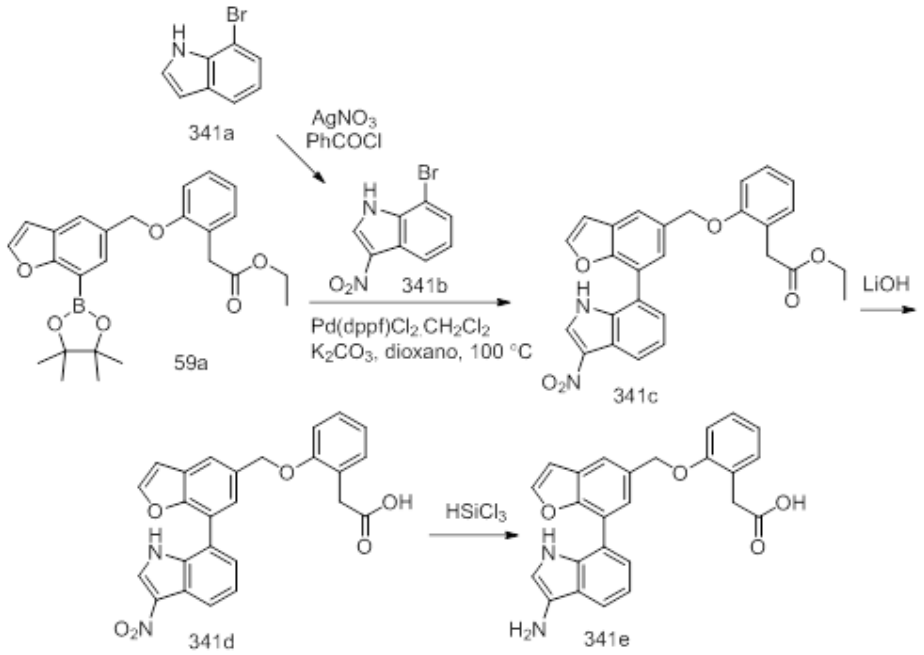
Se preparó el compuesto **340d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de (*trans*)-2-(bromometil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340b**) (0,21 g, 0,602 mmol) usando 7-bromobenzofuran-5-ol (**340c**) (0,128 g, 0,602 mmol; CAS# 603311-31-5), K_2CO_3 (0,250 g, 1,807 mmol) en MeCN (10 mL) y calentando a 80 °C durante 5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexano), (*trans*)-2-(((7-bromobenzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340d**) (150 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 7,9, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,7, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 1,97 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,54 (m, 4H), 1,45 (dt, J = 13,0, 7,0 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,58; MS (ES+): 480/482 (M+1), (ES-): 478/480 (M-1).

Paso-4: Preparación de (*trans*)-2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340e**)

Se preparó el compuesto **340e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (*trans*)-2-(((7-bromobenzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340d**) (150 mg, 0,312 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (64 mg, 0,343 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (22 mg, 0,031 mmol) y K_2CO_3 (129 mg, 0,936 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM] seguida por purificación por cromatografía flash en columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de (*trans*)-2-(((7-(3-

(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)oxi)metil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**340e**) (108 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 3H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 2,56 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 4H), 1,51 (dt, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,60; MS (ES+): 507/509 (M+1), (ES-): 505/507 (M-1).

Esquema-341



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-amino-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**341e**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-3-nitro-1H-indol (**341b**)

A una suspensión de 7-bromo-1H-indol (**341a**) (2,0 g, 10,20 mmol; CAS#: 51417-51-7) y $AgNO_3$ (1,9 g, 11,18 mmol) en acetonitrilo (16 mL) a 0°C se agregó cloruro de benzoilo (1,35 mL, 11,63 mmol) y se agitó a 0°C durante 45 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, solución de HCl 2 M, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo

con acetato de etilo en hexano entre 0-60%] seguida por purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (150g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar 7-bromo-3-nitro-1H-indol (**341b**) (547 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**341c**)

A una solución desgasificada de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (377 mg, 0,864 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó 7-bromo-3-nitro-1H-indol (**341b**) (202 mg, 0,838 mmol), aducto Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (109 mg, 0,133 mmol) y K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) en agua (0,5 mL). La mezcla se desgasificó y se llenó con argón, luego se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EA/hex entre 0-60%] para dar 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**341c**) (394 mg, 100 % de rendimiento) como un jarabe amarillo. MS (ES+): 471,1 (M+1), MS (ES-): 469,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**341d**)

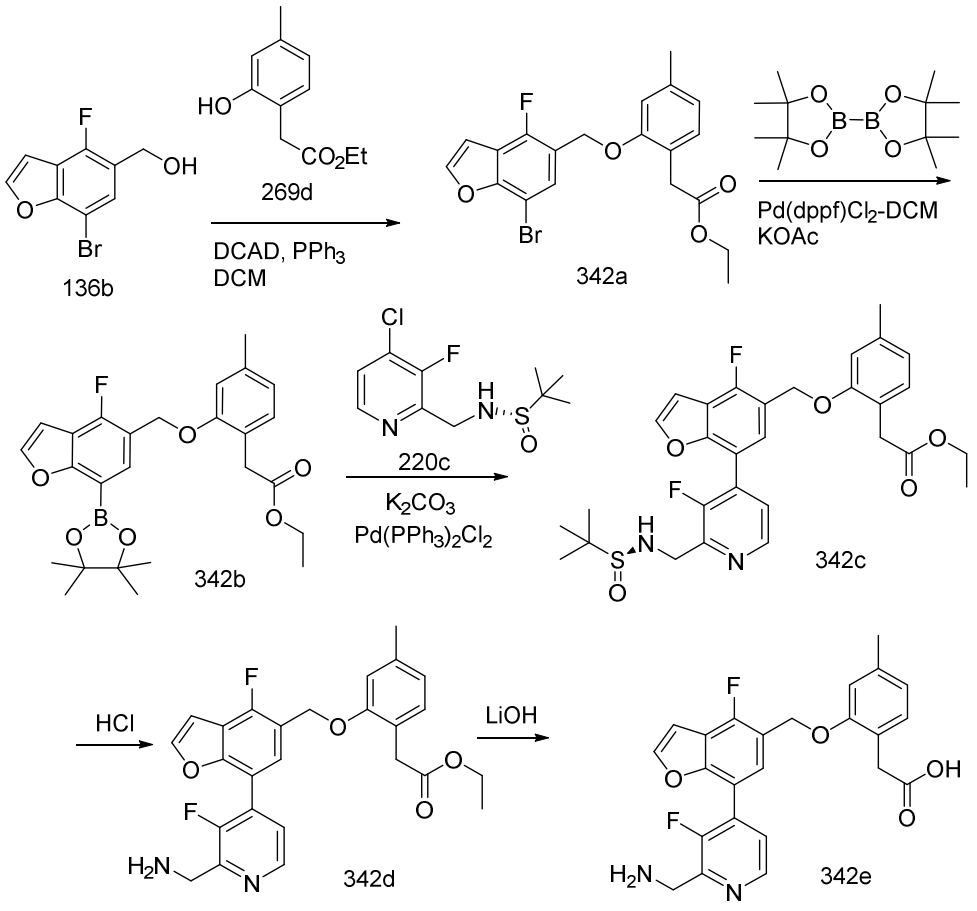
Se preparó el compuesto **341d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**341c**) (50 mg, 0,106 mmol) en MeOH (3 mL), THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (15 mg, 0,357 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**341d**) (47 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 443,1 (M+1); MS (ES-): 441,1 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-amino-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**341e**)

A una solución de ácido 2-(2-((7-(3-nitro-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**341d**) (44 mg, 0,099 mmol), DIEA (0,128 mL, 0,735 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 mL) se agregó triclorosilano (0,13 mL, 1,267 mmol) a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna en fase reversa [C18 (50g),

eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-amino-1H-indol-7-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**341e**) (8 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 10,22 (s, 2H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,10 (m, 3H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 413,1 (M+1); MS (ES-): 411,1 (M-1).

Esquema-342



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**342e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342a**)

Se preparó el compuesto **342a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**136b**) (1,0 g, 4,08 mmol) en DCM (40 mL) usando trifenilfosfina (1,177 g, 4,49 mmol), 2-(2-hidroxi-4-

metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (0,951 g, 4,90 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,648 g, 4,49 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%), 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342a**) (972 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,75 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,72.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342b**)

Se preparó el compuesto **342b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342a**) (472 mg, 1,120 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (427 mg, 1,681 mmol), acetato de potasio (330 mg, 3,36 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (137 mg, 0,168 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-40 %], 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342b**) (466 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,10.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342c**)

Se preparó el compuesto **342c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342b**) (460 mg, 0,982 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (312 mg, 1,179 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (103 mg, 0,147 mmol) y una solución de K_2CO_3 (407 mg, 2,95 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía

flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con MeOH/DCM entre 0-15%], 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342c**) (561 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ES+): 571,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342d**)

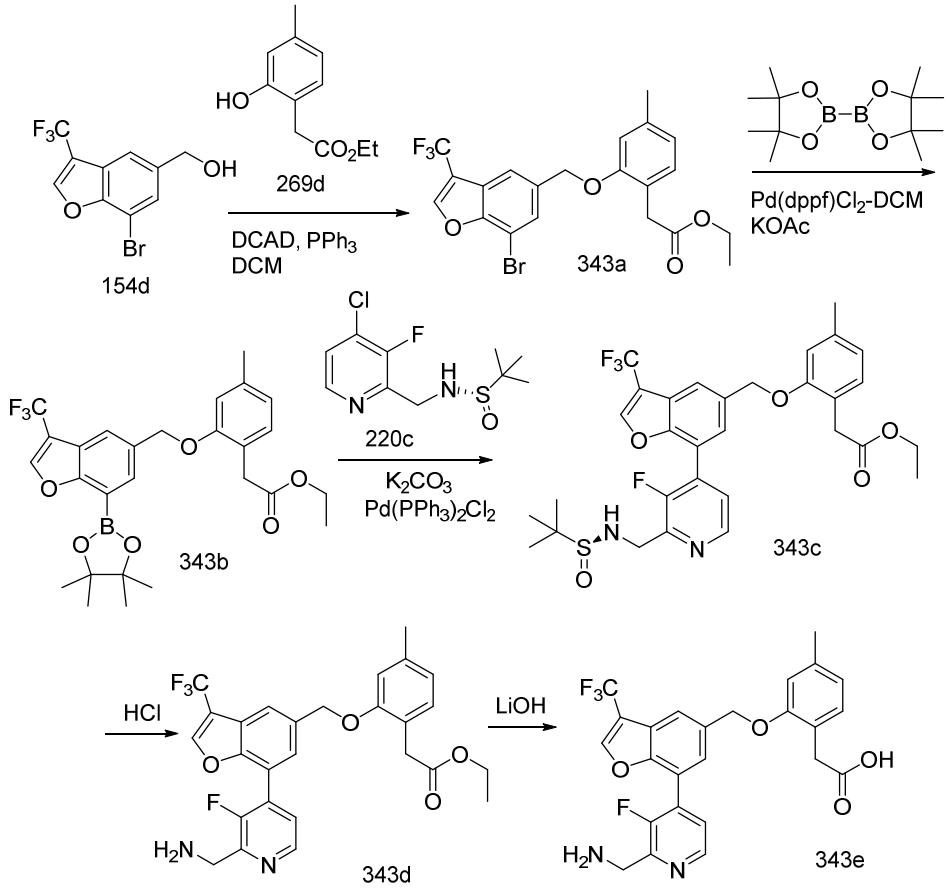
Se preparó el compuesto **342d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342c**) (555 mg, 0,973 mmol) en metanol (10 mL) usando HCl (4M en dioxano; 1 mL, 4,00 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342d**) (268 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,15 – 6,99 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,08, -130,74. MS (ES+): 467,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**342e**)

Se preparó el compuesto **342e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342d**) (263 mg, 0,564 mmol) en MeOH (6 mL), THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (89 mg, 2,121 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**342e**) (166 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 8,73 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 – 7,67 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82 – 6,65 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,44, -128,49; MS (ES+): 439,1

(M+1); MS (ES-): 437,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{20}F_2N_2O_4$,1,1HCl,0,25H_2O: C, 59,68; H, 4,51; Cl, 8,07; N, 5,80; Encontrado: C, 59,61; H, 4,19; Cl, 8,21; N, 5,87.

Esquema-343



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**343e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343a**)

Se preparó el compuesto **343a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**) (1,4 g, 4,74 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (1,369 g, 5,22 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (1,106 g, 5,69 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,916 g, 5,22 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con (EtOAc: MeOH 9:1)/hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-bromo-3-

(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343a**) (953 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,24.

Paso-2: Preparación de 2-(4-metil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**343b**)

Se preparó el compuesto **343b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343a**) (493 mg, 1,046 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (398 mg, 1,569 mmol), acetato de potasio (308 mg, 3,14 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (128 mg, 0,157 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-40 %], 2-(4-metil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**343b**) (534 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,81 – 6,67 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -57,99.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343c**)

Se preparó el compuesto **343c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**343b**) (513 mg, 0,990 mmol) en dioxano (6 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (314 mg, 1,188 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (Pd(PPh_3)$_2Cl_2$) (104 mg, 0,148 mmol) y una solución de K_2CO_3 (410 mg, 2,97 mmol) en agua (0,6 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con MeOH/DCM entre 0-15%], 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343c**) (614 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ES+): 621,2 (M+1).

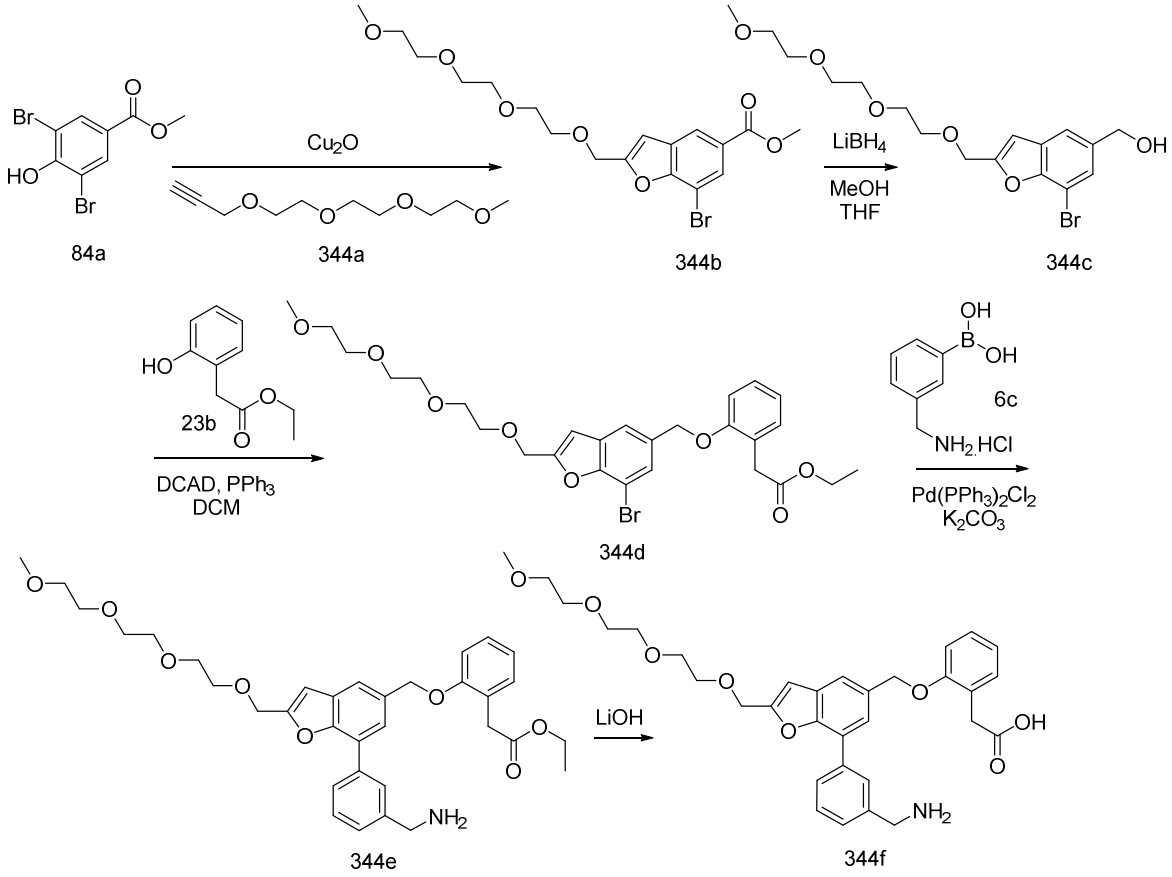
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343d**)

Se preparó el compuesto **343d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343c**) (610 mg, 0,983 mmol) en metanol (10 mL) usando HCl (4M en dioxano; 1 mL, 4,00 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343d**) (302 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 – 3,85 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,02 – 0,88 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,09, -130,71; MS (ES+): 517,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**343e**)

Se preparó el compuesto **343e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343d**) (300 mg, 0,581 mmol) en MeOH (6 mL), THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (97 mg, 2,323 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**343e**) (165 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,47 – 4,29 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,03, -128,51; MS (ES+): 489,1 (M+1); MS (ES-): 487,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{25}H_{20}F_4N_2O_4$,1,3HCl.H_2O: C, 54,22; H, 4,24; Cl, 8,32; N, 5,06; Encontrado: C, 54,29; H, 4,12; Cl, 8,50, N, 5,05.

Esquema-344



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**344f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**344b**)

Se preparó el compuesto **344b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-55, a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**84a**) (7,66 g, 24,72 mmol) en piridina (150 mL), 2,5,8,11-tetraoxatetradec-13-ino (**344a**) (5 g, 24,72 mmol), óxido de cobre(I) (1,769 g, 12,36 mmol) y calentando a 120 °C durante 3 h en un recipiente sellado de 350 mL en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-80%], 7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**344b**) (7,5 g, 70% de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,73 – 4,67 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,68 – 3,63 (m, 2H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,53 – 3,48 (m, 6H), 3,44 – 3,39 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metanol (**344c**)

Se preparó el compuesto **344c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-76 a partir de 7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**344b**) (3,7 g, 8,58 mmol) en THF (40 mL) usando $LiBH_4$ (6,43 mL, 25,7 mmol, solución en THF 4 M) y MeOH (1,041 mL, 25,7 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexano], (7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metanol (**344c**) (3,1 g, 90 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,32 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,65 – 3,60 (m, 2H), 3,60 – 3,54 (m, 2H), 3,52 – 3,47 (m, 6H), 3,43 – 3,38 (m, 2H), 3,22 (s, 3H); MS (ES+): 436,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**344d**)

Se preparó el compuesto **344d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metanol (**344c**) (1,85 g, 4,59 mmol) en DCM (50 mL) usando trifenilfosfina (1,32 g, 5,05 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,91 g, 5,05 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,85 g, 5,05 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-80%], 2-(2-((7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**344d**) (1,3 g, 50 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 587,1 y 589,1 (M+Na).

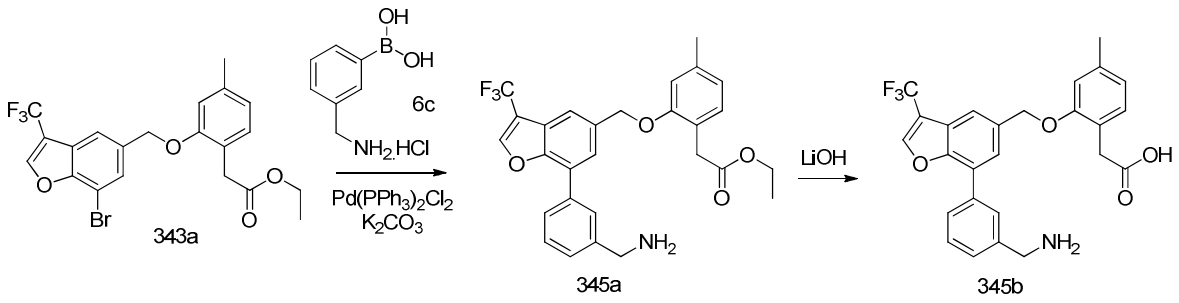
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**344e**)

Se preparó el compuesto **344e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**344d**) (500 mg, 0,88 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (298 mg, 1,592 mmol), una solución de K_2CO_3 (367 mg, 2,65 mmol) en agua (3 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (93 mg, 0,13 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**344e**) (186 mg, 36 % de rendimiento) como un aceite traslúcido, MS (ES+): 592,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**344f**)

Se preparó el compuesto **344f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**344e**) (93 mg, 0,157 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (111 mg, 2,65 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna C-18, 30 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(2,5,8,11-tetraoxadodecil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**344f**) (80 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,50 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 4H), 3,58 – 3,53 (m, 2H), 3,52 – 3,46 (m, 6H), 3,41 – 3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 3H); MS (ES+): 564,3 (M+1); (ES-): 562,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{32}H_{37}NO_8$.HCl.H_2O: C, 62,18; H, 6,52; Cl, 5,74; N, 2,27; Encontrado: C, 61,84; H, 6,47; Cl, 5,89; N, 2,37.

Esquema-345



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**345b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**345a**)

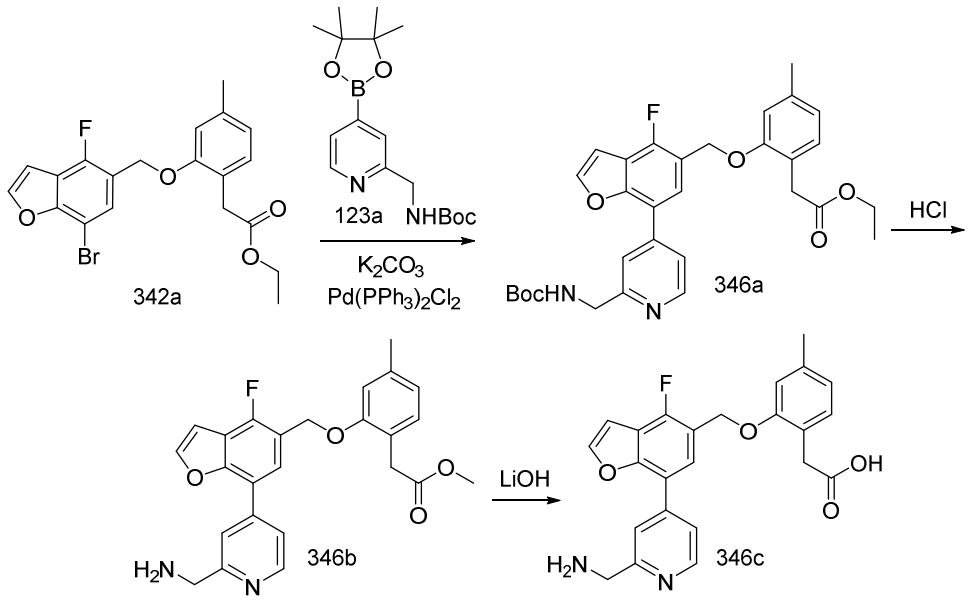
Se preparó el compuesto **345a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343a**) (147 mg, 0,312 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (71 mg, 0,468 mmol), una solución de

K_2CO_3 (129 mg, 0,936 mmol) en agua (,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (33 mg, 0,047 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**345a**) (104 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite oscuro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,66 (m, 4H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08. MS (ES+): 498,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**345b**)

Se preparó el compuesto **345b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**345a**) (101 mg, 0,203 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (60 mg, 1,43 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**345b**) (69 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,83 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J = 5,0, 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,01; MS (ES+): 470,1 (M+1); MS (ES-): 468,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{22}F_3NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 61,18; H, 4,64; Cl, 6,95; N, 2,74; Encontrado: C, 61,17; H, 4,48; Cl, 6,91; N, 2,72.

Esquema-346



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**346c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**346a**)

Se preparó el compuesto **346a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342a**) (186 mg, 0,442 mmol) en dioxano (5 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (221 mg, 0,662 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (47 mg, 0,066 mmol) y una solución de K_2CO_3 (183 mg, 1,325 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**346a**) (242 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES+): 549,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de metilo (**346b**)

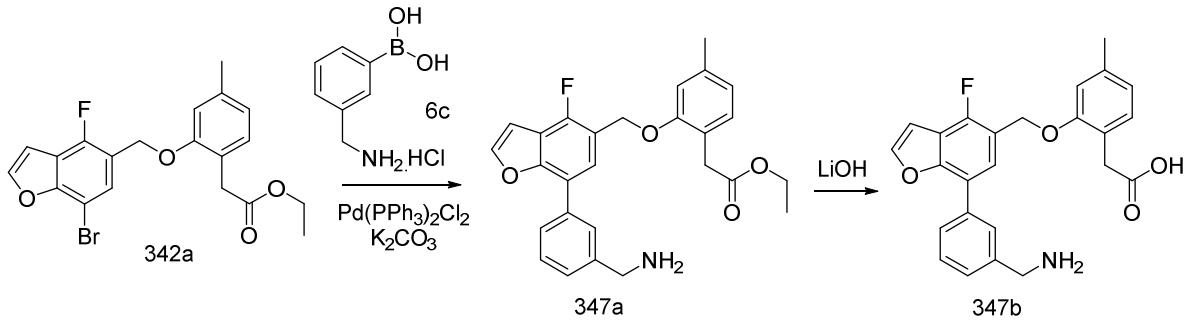
Se preparó el compuesto **346b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**346a**) (240 mg, 0,437 mmol) en

metanol (6 mL) usando HCl (4M en dioxano; 0,6 mL, 2,4 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de metilo (**346b**) (152 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,00 – 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,80 – 6,65 (m, 1H), 5,27 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -122,71. MS (ES+): 435,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**346c**)

Se preparó el compuesto **346c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de metilo (**346b)** (150 mg, 0,334 mmol) en MeOH (6 mL), THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (88 mg, 2,097 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**346c**) (128 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 3H), 8,18 (dd, J = 4,1, 2,0 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 – 6,60 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,99; MS (ES+): 421,1 (M+1); MS (ES-): 419,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,9HCl,1,25H_2O: C, 56,28; H, 5,00; Cl, 13,15; N, 5,47; Encontrado: C, 56,15; H, 4,64; Cl, 13,06; N, 5,31.

Esquema-347



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**347b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**347a**)

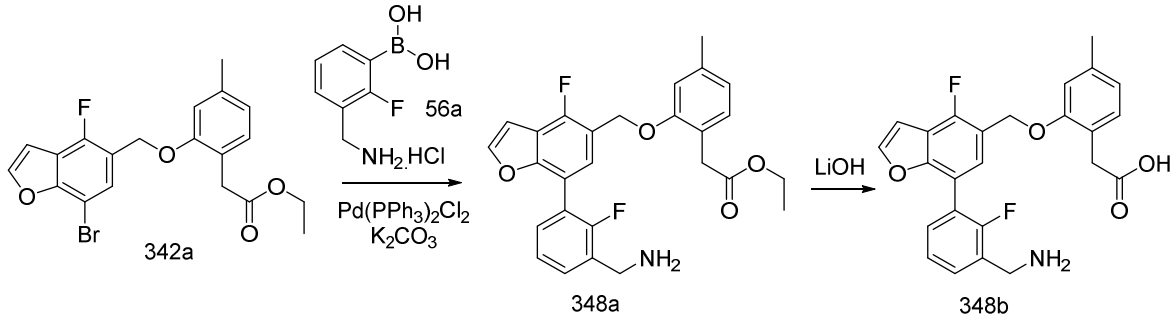
Se preparó el compuesto **347a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342a**) (147 mg, 0,349 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (79 mg, 0,523 mmol), una solución de K_2CO_3 (145 mg, 1,047 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (37 mg, 0,052 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**347a**) (102 mg, 65 % de rendimiento) como un aceite oscuro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -125,59. MS (ES+): 448,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**347b**)

Se preparó el compuesto **347b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**347a**) (100 mg, 0,223 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (52 mg, 1,239 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-

il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**347b**) (76 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O Exchange) δ 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 2H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,86; MS (ES+): 420,1 (M+1); MS (ES-): 418,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FNO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 65,22; H, 5,14; Cl, 7,70; N, 3,04; Encontrado: C, 65,15; H, 5,10; Cl, 7,85; N, 3,09.

Esquema-348



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**348b**)

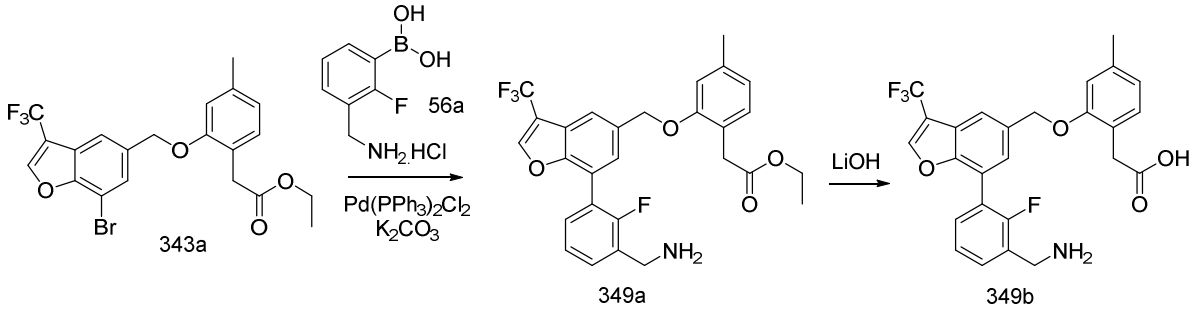
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**348a**)

Se preparó el compuesto **348a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**342a**) (150 mg, 0,356 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (110 mg, 0,534 mmol), una solución de K_2CO_3 (148 mg, 1,068 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (38 mg, 0,053 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**348a**) (132 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES+): 466,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**348b**)

Se preparó el compuesto **348b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**348a**) (129 mg, 0,277 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (75 mg, 1,787 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**348b**) (56 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (qd, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,67 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,52, -123,72. MS (ES+): 438,1 (M+1); MS (ES-): 436,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 61,60; H, 4,86; Cl, 7,27; N, 2,87; Encontrado: C, 61,59; H, 4,85; Cl, 7,40; N, 2,91.

Esquema-349



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**349b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**349a**)

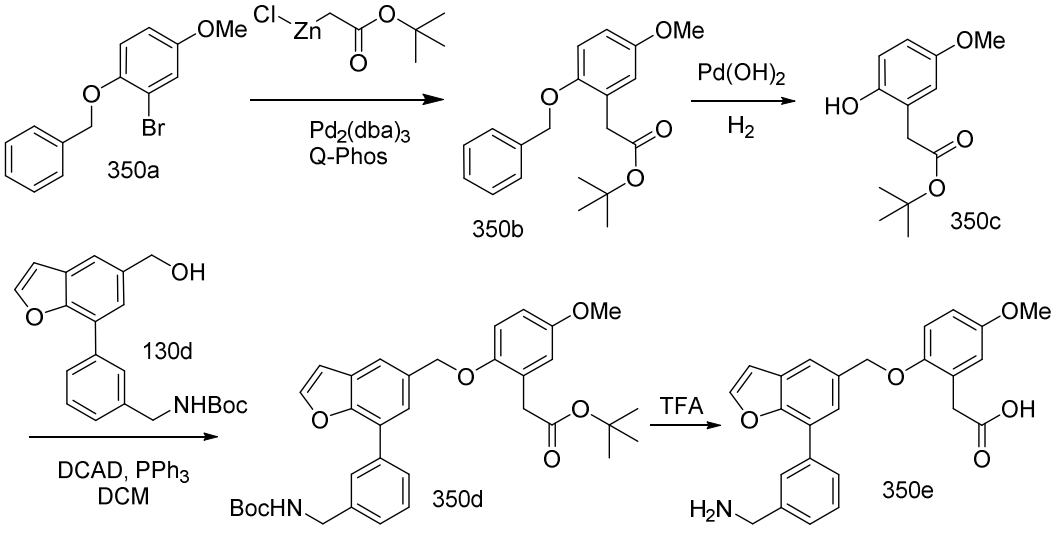
Se preparó el compuesto **349a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343a**) (154 mg, 0,327 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (101 mg, 0,490 mmol), una solución de K_2CO_3 (135 mg, 0,98 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (34 mg, 0,049 mmol) y calentando a 100 °C durante 3h en un

baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**349a**) (145 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES+): 516,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**349b**)

Se preparó el compuesto **349b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**349a**) (142 mg, 0,275 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (105 mg, 2,502 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**349b**) (61 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 8,78 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 – 7,63 (m, 3H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -118,61. MS (ES+): 488,1 (M+1); MS (ES-): 486,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{21}F_4NO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 58,60; H, 4,35; Cl, 6,65; N, 2,63; Encontrado: C, 58,81; H, 4,37; Cl, 6,49; N, 2,64.

Esquema-350



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**350e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(benciloxi)-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350b**)

A una suspensión agitada de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-metoxibenceno (**350a**) (0,5 g, 1,71 mmol; CAS# 151039-11-1), $Pd_2(dba)_3$ (0,16 g, 0,17 mmol) y Q-Phos (0,12 g, 0,17 mmol) en THF (10 mL) se agregó cloruro de (2-tert-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (solución en éter 0,5 M; 6,82 mL, 3,41 mmol) y se calentó a 70 °C durante 2 h bajo una atmósfera de argón. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y salmuera (5 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y se filtró a través de una pequeña amohadilla de Celite. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó y se concentró. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-50%) para dar 2-(2-(benciloxi)-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350b**) (0,5 g, 89 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 – 7,30 (m, 5H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,33 (s, 9H). MS (ES+): 351,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350c**)

A una solución de 2-(2-(benciloxi)-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350b**) (0,5 g, 1,52 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó hidróxido de paladio sobre carbono, 20 % en peso de carga (base seca), matriz de carbono, soporte húmedo (0,107 g, 0,152 mmol) y se hidrogenó a presión atmosférica durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador y se concentró al vacío para dar 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350c**) (0,25 g, 69 % de rendimiento) como un aceite rojo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 – 8,95 (m, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 2H), 6,66 – 6,60 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,39 (s, 9H). MS (ES+): 261,1 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350d**)

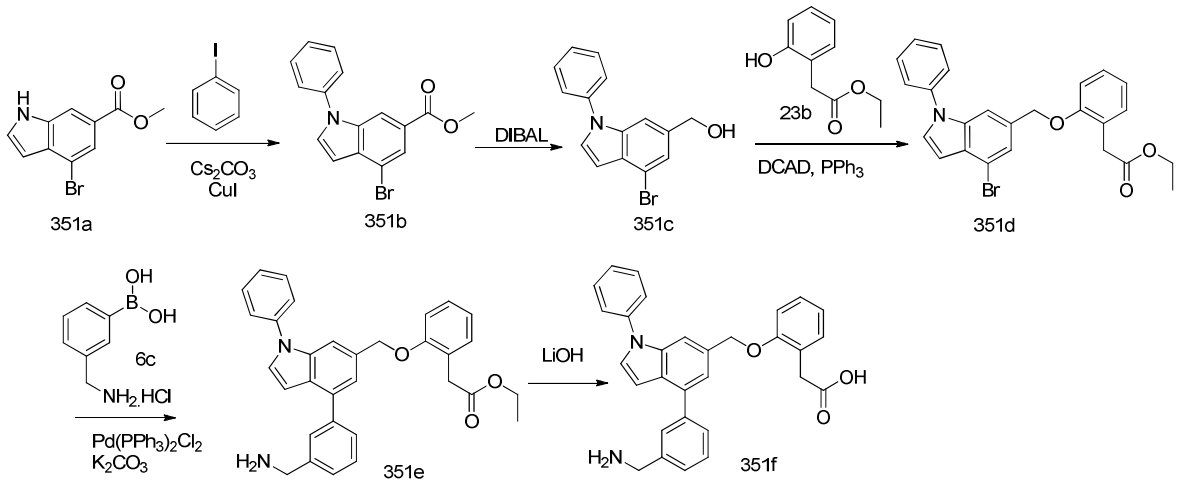
Se preparó el compuesto **350d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (0,18 g, 0,51 mmol) en DCM (5 mL) usando trifenilfosfina (0,17 g, 0,66 mmol), 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350c**) (0,16 g, 0,66 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 0,24 g, 0,66 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna

[sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-30%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350d**) (0,1 g, 34 % de rendimiento) como un aceite blanco. MS (ES+) 474,2 (M-Boc+1), 596,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**350e**)

Se preparó el compuesto **350e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de *tert*-butilo (**350d**) (0,1 g, 0,17 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,27 mL, 3,49 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 12h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**350e**) (0,03 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,50 (m, 3H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 418,1 (M+1); MS (ES-): 416,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{25}H_{23}NO_5.HCl.H_2O$: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 7,51; N, 2,97; Encontrado: C, 63,68; H, 5,30; Cl, 7,78; N, 3,00.

Esquema-351



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**351f**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**351b**)

A una solución de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**351a**) (0,8 g, 3,15 mmol; CAS# 882679-96-1) y iodobenceno (0,77 g, 3,78 mmol) en DMF (10 mL) se agregó carbonato de cesio (1,54 g, 4,72 mmol) y ioduro de cobre(I) (0,15 g, 0,79 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 60 min bajo microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (30 mL), se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-50%) para dar 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**351b**) (0,23 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 – 8,01 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,58 (m, 4H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 6,78 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 2,5 Hz, 3H); MS (ES+): 330,0 & 332,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de (4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metanol (**351c**)

Se preparó el compuesto **351c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-212 a partir de 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**351b**) (0,38 g, 1,15 mmol) en DCM (10 mL) usando DIBAL-H en DCM 1 M (2,88 mL, 2,88 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexano), (4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metanol (**351c**) (0,3 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 303,9 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**351d**)

Se preparó el compuesto **351d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metanol (**351c**) (0,3 g, 0,99 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,34 g, 1,29 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,23 g, 1,29 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 0,47 g, 1,29 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-50%], 2-(2-((4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**351d**) (0,21 g, 46 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 487,1 (M+Na); MS (ES-): 463,1 & 465,0 (M-1).

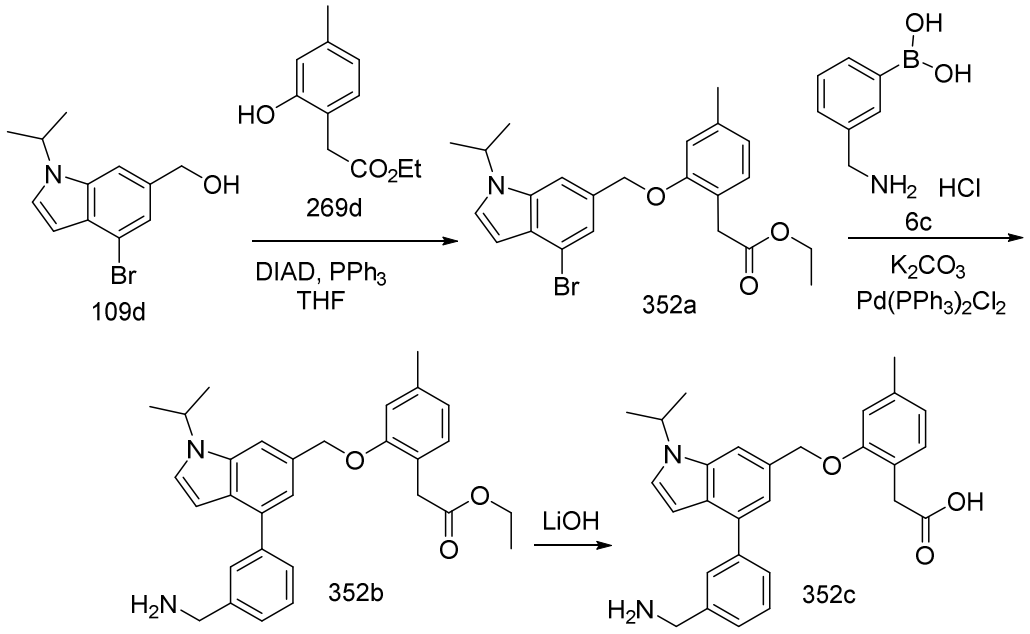
Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**351e**)

Se preparó el compuesto **351e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**351d**) (0,2 g, 0,43 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,12 g, 0,65 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,18 g, 1,29 mmol) en agua (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,05 g, 0,07 mmol) y calentando bajo una atmósfera de Ar a 100 °C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%] seguida por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**351e**) (0,15 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,68 (q, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (q, J = 3,2 Hz, 5H), 7,55 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,82 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,80 – 3,72 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 491,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**351f**)

Se preparó el compuesto **351f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**351e**) (0,15 g, 0,31 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,10 g, 2,45 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**351f**) (0,04 g, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,67 – 7,60 (m, 4H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (dtd, J = 6,8, 4,9, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); MS (ES+): 925,3 (2M+1); MS (ES-): 461,2 (M-1); Análisis calculado para: $C_{30}H_{26}N_2O_3$.HCl,1,5H_2O: C, 68,50; H, 5,75; N, 5,33; Encontrado: C, 68,54; H, 5,59; N, 5,49.

Esquema-352



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**352c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352a**)

Se preparó el compuesto **352a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**) (200 mg, 0,75 mmol) en THF (8 mL) usando trifenilfosfina (489 mg, 1,87 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (362 mg, 1,87 mmol) y DIAD (0,36 mL, 1,87 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc/metanol (9:1) en hexano entre 0-40%], 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352a**) (140 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 – 6,67 (m, 1H), 6,43 – 6,38 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,1 & 446,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352b**)

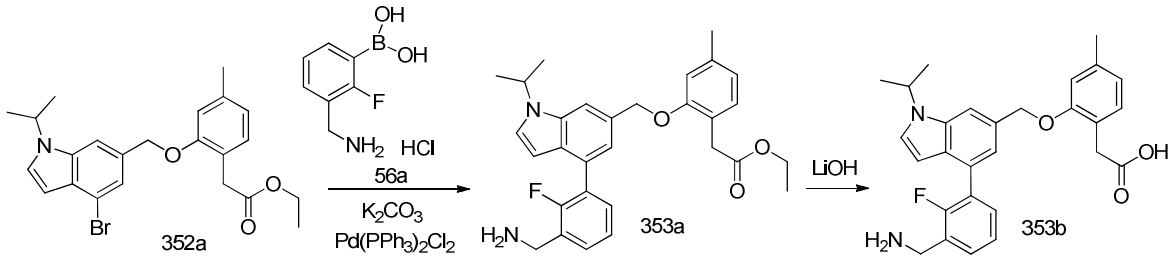
Se preparó el compuesto **352b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352a**) (140 mg, 0,32 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-

(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (71 mg, 0,47 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (33 mg, 0,05 mmol) y una solución de K_2CO_3 (131 mg, 0,95 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352b**) (70 mg, 47 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; δ 7,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,90 (dt, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (td, J = 7,1, 1,0 Hz, 3H); MS (ES+): 471,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**352c**)

Se preparó el compuesto **352c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352b**) (140 mg, 0,30 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio (100 mg, 2,38 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**352c**) (78 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,82 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 885,4 (2M+1), MS (ES-): 441,2 (M-1); análisis calculado para: $C_{28}H_{30}N_2O_3$.HCl.H_2O. C, 67,66; H, 6,69; Cl, 7,13; N, 5,64; encontrado: C, 67,90; H, 6,47; Cl, 7,29; N, 5,66.

Esquema-353



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**353b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**353a**)

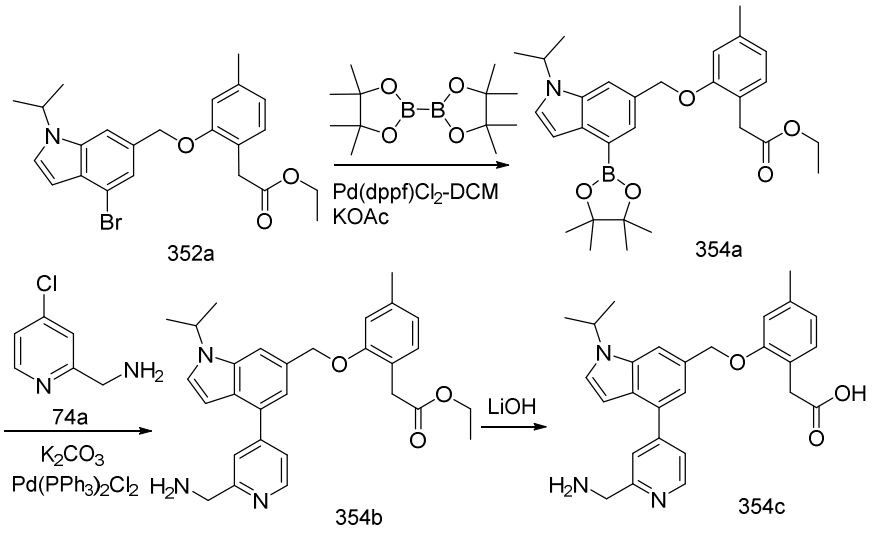
Se preparó el compuesto **353a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352a**) (200 mg, 0,45 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (139 mg, 0,68 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (47 mg, 0,07 mmol) y una solución de K_2CO_3 (187 mg, 1,35 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**353a**) (160 mg, 73 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; MS (ES+): 489,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**353b**)

Se preparó el compuesto **353b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**353a**) (160 mg, 0,33 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio (110 mg, 2,62 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl *de* ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**353b**) (95 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (td, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 6,38 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,82 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,14

(s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,93; MS (ES-): 459,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_3.HCl.H_2O$: C, 65,30; H, 6,26; Cl, 6,88; N, 5,44; Encontrado: C, 65,48; H, 6,19; Cl, 6,76; N, 5,49.

Esquema-354



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**354c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**354a**)

Se preparó el compuesto **354a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**352a**) (510 mg, 1,15 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (437 mg, 1,72 mmol), acetato de potasio (338 mg, 3,44 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (141 mg, 0,17 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con EtOAc/metanol (9:1) en hexanos entre 0-10 %], 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**354a**) (310 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES^+) 514,2 (M+Na).

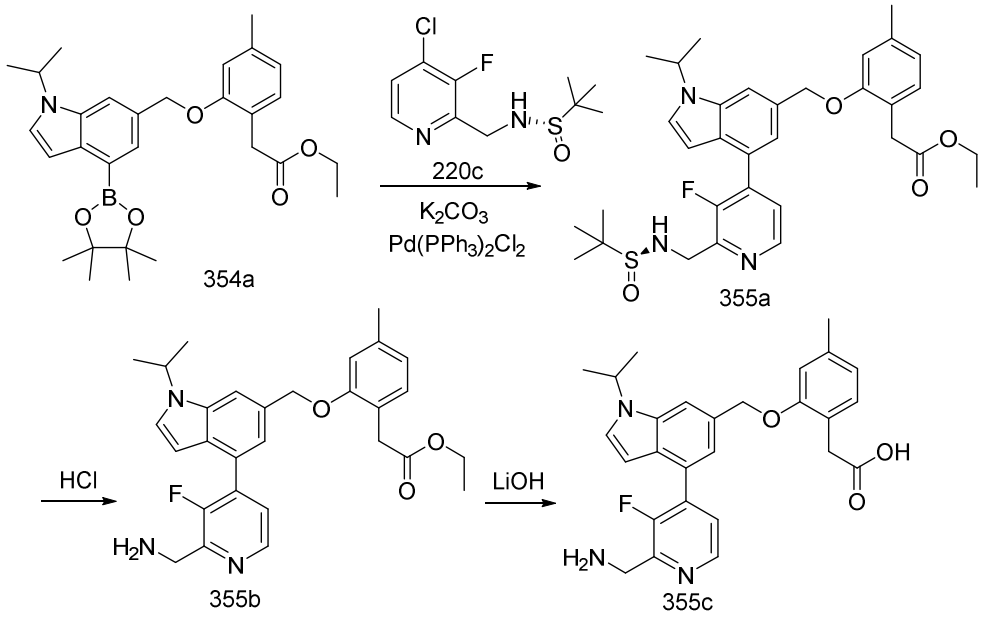
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**354b**)

Se preparó el compuesto **354b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**354a**) (150 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (131 mg, 0,92 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (32 mg, 0,05 mmol) y una solución de K_2CO_3 (127 mg, 0,26 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**354b**) (30 mg, 21 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; MS (ES+): 472,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**354c**)

Se preparó el compuesto **354c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**354b**) (30 mg, 0,06 mmol) en MeOH (2 mL), THF (2 mL) usando una solución de hidróxido de litio (22 mg, 0,51 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**354c**) (7 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,71 – 6,63 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,84 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 444,2 (M+1), MS (ES-): 442,2 (M-1).

Esquema-355



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**355c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**355a**)

Se preparó el compuesto **355a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**354a**) (190 mg, 0,39 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (205 mg, 0,77 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (41 mg, 0,06 mmol) y una solución de K_2CO_3 (160 mg, 1,16 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con MeOH/DCM entre 0-15%], 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**355a**) (100 mg, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 594,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**355b**)

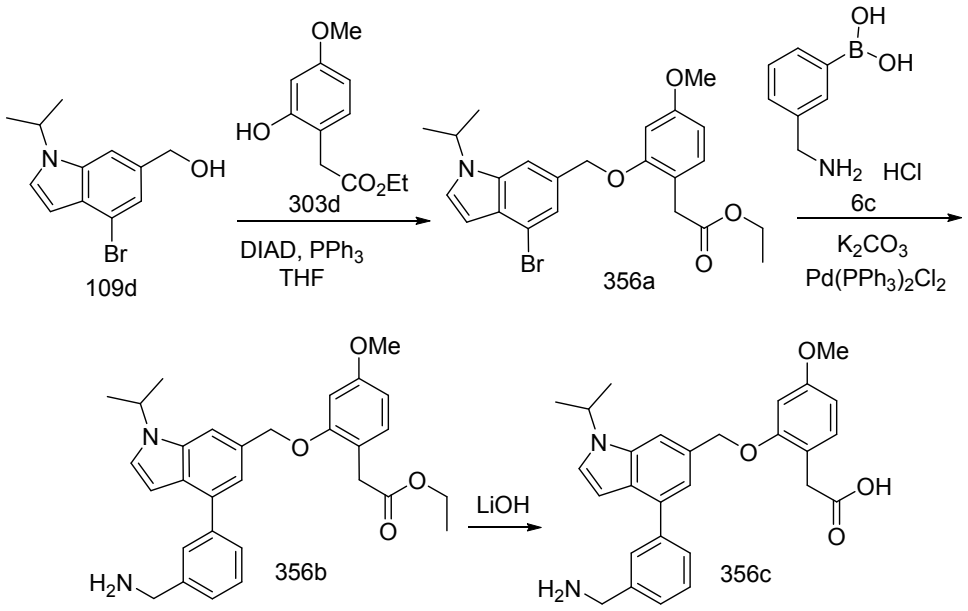
Se preparó el compuesto **355b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**355a**) (150 mg, 0,25 mmol)

en DCM (5 mL) usando HCl (4M en dioxano; 0,19 mL, 0,76 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**355b**) (95 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 490,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**355c**)

Se preparó el compuesto **355c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**355b**) (90 mg, 0,18 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio (62 mg, 1,47 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], la base libre de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**355c**) (30 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -130,86; MS (ES+): 462,2 (M+1), MS (ES-): 460,2 (M-1); análisis calculado para $C_{27}H_{28}FN_3O_3$.H2O. C, 67,62; H, 6,31; N, 8,76 encontrado: C, 67,63; H, 6,21; N, 8,80.

Esquema-356



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**356c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**356a**)

Se preparó el compuesto **356a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**) (0,8 g, 2,98 mmol) en THF (15 mL) usando trifenilfosfina (1,57 g, 5,97 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**) (1,25 g, 5,97 mmol) y DIAD (1,16 mL, 5,97 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc/metanol (9:1) en hexano entre 0-40%], 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**356a**) (0,53 g, 39 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dt, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,74 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES$^+$) 460,1 & 462,1 (M+1); 482,1 & 484,1 (M+Na); MS (ES$^+$) 458,1 & 460,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**356b**)

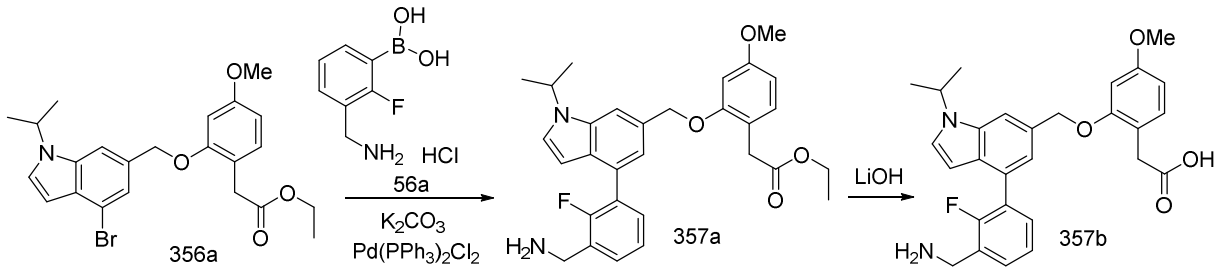
Se preparó el compuesto **356b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-

metoxifenil)acetato de etilo (**356a**) (0,27 g, 0,59 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (0,13 g, 0,88 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,06 g, 0,09 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,24 g, 1,76 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**356b**) (0,13 g, 46 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**356c**)

Se preparó el compuesto **356c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**356b**) (120 mg, 0,28 mmol) en MeOH (2 mL), THF (2 mL) usando una solución de hidróxido de litio (83 mg, 1,97 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**356c**) (60 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,30 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 3,3, 0,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 459,2 (M+1), 917,4 (2M+1), MS (ES-): 457,2 (M-1); Análisis calculado para: $C_{28}H_{30}N_2O_4$,0,5HCl,0,25H_2O. C, 70,55; H, 6,61; Cl, 1,86; N, 5,88; Encontrado: C, 70,78; H, 6,44; Cl, 1,76; N, 6,03.

Esquema-357



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**357b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**357a**)

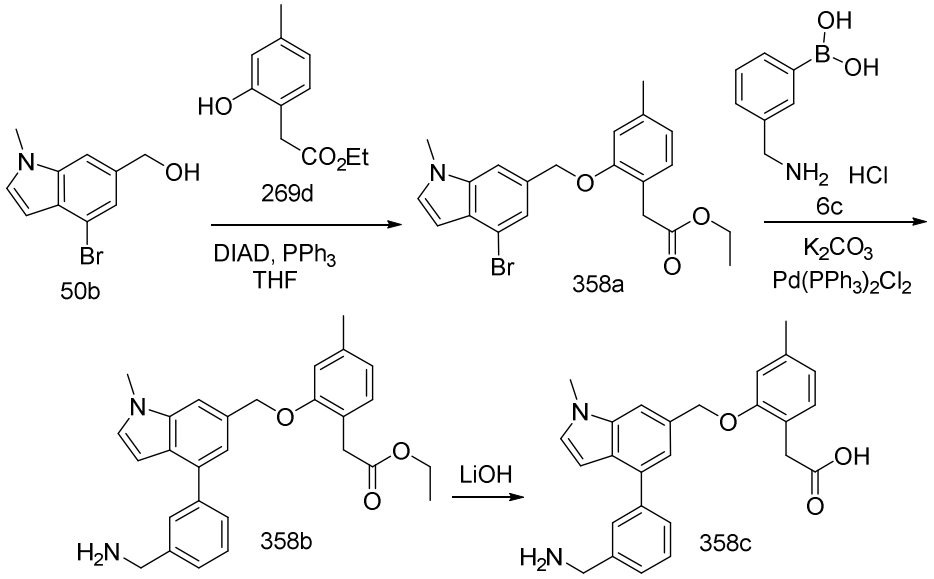
Se preparó el compuesto **357a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**356a**) (0,27 g, 0,59 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (0,18 g, 0,88 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,06 g, 0,09 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,24 g, 1,76 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**357a**) (0,22 g, 74 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,37 (td, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dt, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 505,2 (M+1); 527,2 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**357b**)

Se preparó el compuesto **357b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**357a**) (0,22 g, 0,44 mmol) en MeOH (2 mL), THF (2 mL) usando una solución de hidróxido de litio (0,15 g, 3,49 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], la base libre de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**357b**)

(65 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,69; MS (ES+): 477,2 (M+1), MS (ES-): 475,2 (M-1); Análisis calculado para: $C_{28}H_{29}FN_2O_4$,0,5H_2O. C, 69,26; H, 6,23; N, 5,77; Encontrado: C, 69,13; H, 6,24; N, 5,67.

Esquema-358



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**358c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358a**)

Se preparó el compuesto **358a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metanol (**50b**) (1,3 g, 5,41 mmol) en THF (30 mL) usando trifenilfosfina (2,13 g, 8,12 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (1,58 g, 8,12 mmol) y DIAD (1,58 mL, 8,12 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano entre 0-40%], 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358a**) (1,4 g, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,72

(ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,03 – 3,99 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,47 (s, 3 H), 2,29 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 417,1 & 419,0 (M+1); 439,0 & 441,1 (M+Na); MS (ES-): 414,1 & 416,1 (M-1).

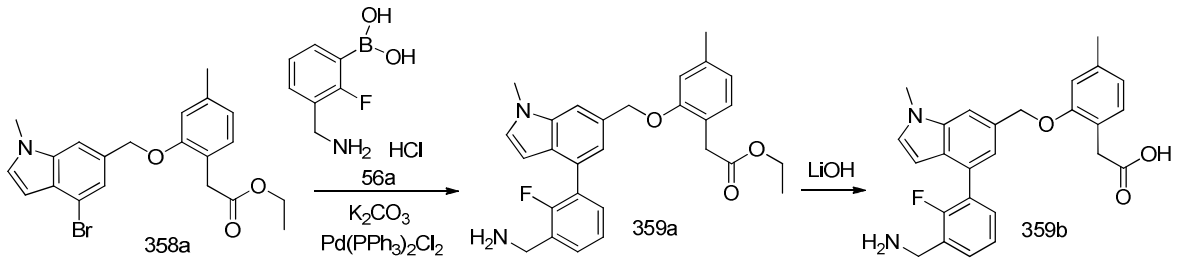
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358b**)

Se preparó el compuesto **358b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358a**) (250 mg, 0,60 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (118 mg, 0,78 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (63 mg, 0,09 mmol) y una solución de K_2CO_3 (249 mg, 1,80 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358b**) (130 mg, 49 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 443,2 (M+1)

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**358c**)

Se preparó el compuesto **358c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358b**) (130 mg, 0,29 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio (99 mg, 2,35 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], la base libre de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**358c**) (70 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,29 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); MS (ES-): 413,2 (M-1); Análisis calculado para: $C_{26}H_{26}N_2O_3.H_2O$. C, 72,20; H, 6,53; N, 6,48; Encontrado: C, 72,19; H, 6,52; N, 6,50.

Esquema-359



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**359b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**359a**)

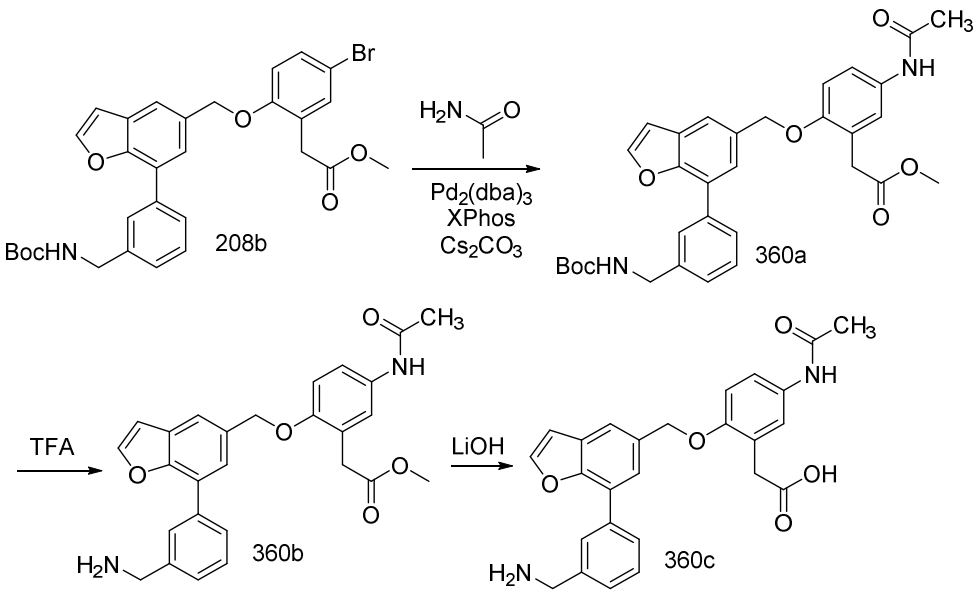
Se preparó el compuesto **359a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358a**) (250 mg, 0,60 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (160 mg, 0,78 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (63 mg, 0,09 mmol) y una solución de K_2CO_3 (249 mg, 1,80 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**359a**) (160 mg, 58 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (q, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,13 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,71 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,25 (ddd, J = 3,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,17 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 461,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**359b**)

Se preparó el compuesto **359b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**359a**) (160 mg, 0,35 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio (117 mg, 2,78 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g),

eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**359b**) (80 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,65 (m, 1H), 6,29 – 6,23 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,94; MS (ES+): 433,2 (M-1); MS (ES-): 431,2 (M-1); Análisis calculado para: $C_{26}H_{25}FN_2O_3$,1,75H_2O. C, 67,30; H, 6,19; N, 6,04; Encontrado: C, 67,35; H, 5,91; N, 6,16.

Esquema-360



Preparación de ácido 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**360c**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**360a**)

Se preparó el compuesto **360a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-224 a partir de 2-(5-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**208b**) (0,3 g, 0,505 mmol) en tolueno anhidro (3 mL) usando acetamida (0,05 g, 0,86 mmol), Cs_2CO_3 (0,17 g, 0,517 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS) (0,02 g, 0,03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,02 g, 0,03 mmol) y calentando en un microondas a 120 °C durante

90 min. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con EtOAc en hexano desde 0 hasta 50%], 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**360a**) (0,01 g, 11 % de rendimiento) como un jarabe anaranjado; MS (ES+): 459,2 (M-Boc+1), 581,2 (M+Na); MS (ES-): 557,2 (M-1).

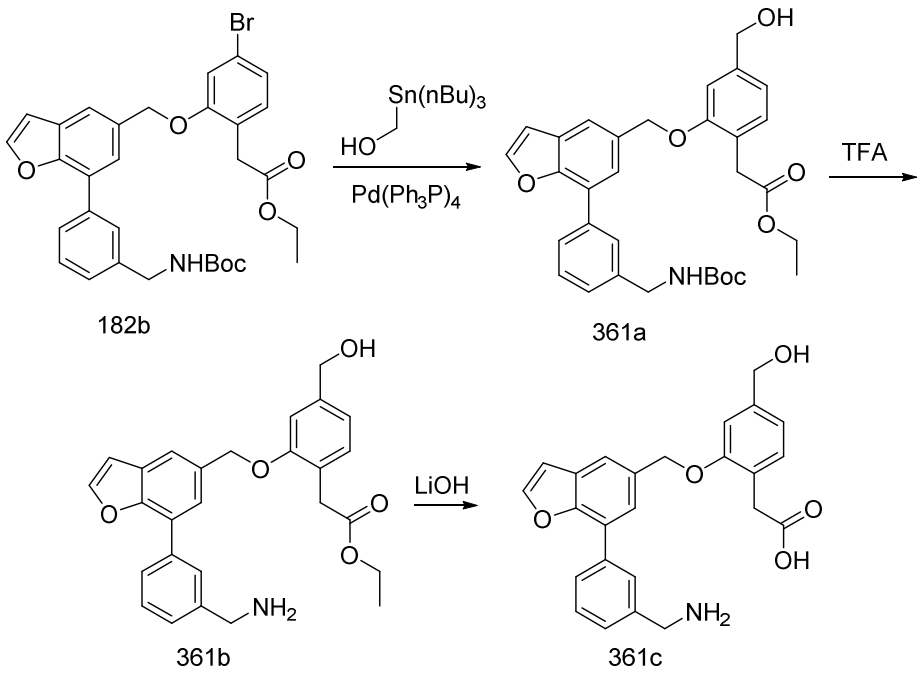
Paso-2: Preparación de 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**360b**)

Se preparó el compuesto **360b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**360a**) (0,04 g, 0,07 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,11 mL, 1,36 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**360b**) (0,03 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 459,2 (M+1); MS (ES-): 457,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**360c**)

Se preparó el compuesto **360c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**360b**) (0,03 g, 0,07 mmol) en THF (4 mL) y metanol (4 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,02 g, 0,41 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (30g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(5-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**360c**) (0,01 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 3H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,99 (s, 3H); MS (ES+): 445,1 (M+1), 889,3 (2M+1); MS (ES-): 443,1 (M-1), 887,3 (2M-1).

Esquema-361



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acético (**361c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetato de etilo (**361a**)

Se preparó el compuesto **361a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-236 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (0,05 g, 0,084 mmol) en DMF (4 mL) usando (tributilestanil)metanol (0,04 g, 0,13 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (0,02 g, 0,02 mmol) y calentando a 120 °C durante 1 h en microondas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con MeOH en DCM desde 0 hasta 60%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetato de etilo (**361a**) (0,03 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 446,2 (M-Boc+1), 568,2 (M+Na); MS (ES-): 544,2 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetato de etilo (**361b**)

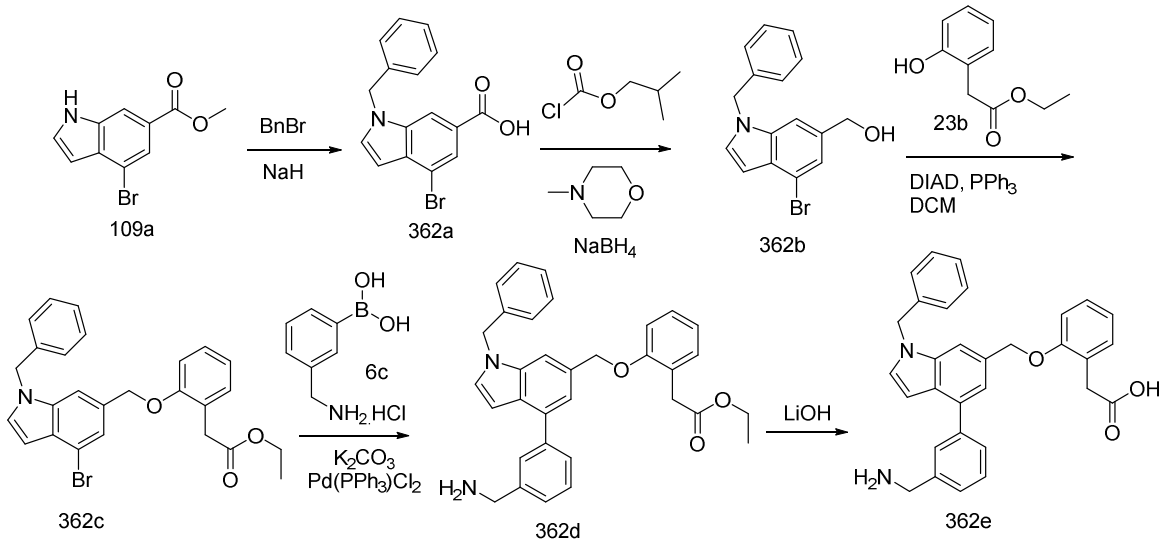
Se preparó el compuesto **361b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetato de etilo (**361a**) (0,09 g, 0,17 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,25 mL, 3,30 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la

purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetato de etilo (**361b**) (0,07 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 446,2 (M+1); MS (ES-): 444,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acético (**361c**)

Se preparó el compuesto **361c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acetato de etilo (**361b**) (73 mg, 0,16 mmol) en THF/metanol (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (83 mg, 1,97 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(hidroximetil)fenil)acético (**361c**) (0,03 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,21 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 418,2 (M+1), 835,3 (2M+1); MS (ES-): 416,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{25}H_{23}NO_5$,1HCl,1,25H_2O: C, 63,02; H, 5,61; Cl, 7,44; N, 2,94; Encontrado: C, 63,16; H, 5,35; Cl, 7,63; N, 3,00.

Esquema-362



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-bencil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**362e**)

Paso-1: Preparación de ácido 1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (**362a**)

Se preparó el compuesto **362a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-40 a partir de 4-bromo-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**109a**) (2 g, 7,87 mmol) en DMF (25 mL) usando NaH (60% en aceite mineral) (0,94 g, 23,61 mmol) y (bromometil)benceno (1,40 mL, 11,81 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], ácido 1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (**362a**) (2,5 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,10 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 3H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H); MS (ES+): 331,0 & 333,0 (M+1); MS (ES-): 329,0 & 331,0 (M-1).

Paso-2: Preparación de (1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (**362b**)

Se preparó el compuesto **362b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (**362a**) (2 g, 6,06 mmol) usando N-metilmorfolina (0,80 mL, 7,27 mmol) en THF (50 mL), cloroformiato de isobutilo (0,955 mL, 7,27 mmol) y $NaBH_4$ (0,69 g, 18,17 mmol) en agua (0,8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-100%], (1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (**362b**) (1,58 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 4H), 7,19 – 7,12

(m, 2H), 6,43 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H). MS (ES+): 339,1 & 341,0 (M+Na); MS (ES-): 314,0 & 316,1 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**362c**)

Se preparó el compuesto **362c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-il)metanol (**362b**) (1 g, 3,16 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (1,08 g, 4,11 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,74 g, 4,11 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,51 g, 4,11 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-50%], 2-(2-((1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**362c**) (0,28 g, 18 % de rendimiento) como un aceite blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 8H), 7,03 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 478,1 & 480,0 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-bencil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**362d**)

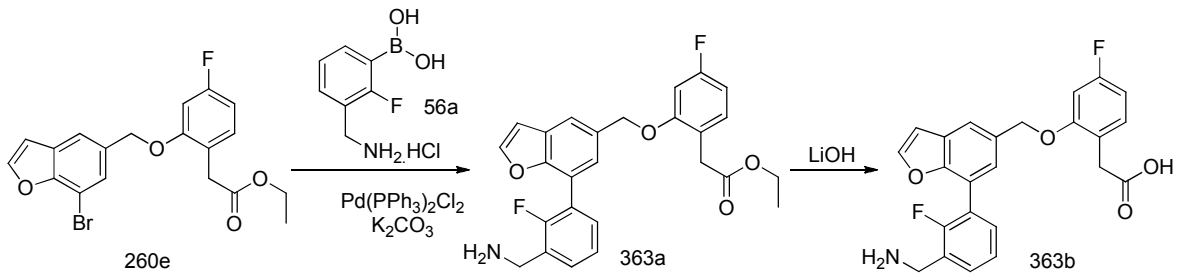
Se preparó el compuesto **362d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((1-bencil-4-bromo-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**362c**) (0,27 g, 0,56 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (0,16 g, 0,85 mmol), K_2CO_3 (0,23 g, 1,69 mmol) en agua (2 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,06 g, 0,09 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-20%] seguido por purificación por columna en fase reversa dos veces [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-bencil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**362d**) (0,17 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 505,2 (M+1); 527,2 (M+Na).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-bencil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**362e**)

Se preparó el compuesto **362e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-bencil-1H-indol-6-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**362d**) (0,16 g, 0,32 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,11 g, 2,54 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl *de* ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-bencil-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**362e**) (0,04 g, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 12,2, 7,7, 2,4 Hz, 3H), 7,60 – 7,45 (m, 2H), 7,36 – 7,15 (m, 8H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 953,4 (2M+1); MS (ES-) : 475,2 (M-1); Análisis calculado para: $C_{31}H_{28}N_2O_3$,1,25HCl,1,25H_2O. C, 68,36; H, 5,88; N, 5,14; Encontrado: C, 68,57; H, 6,00; N, 5,22.

Esquema-363



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**363b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**363a**)

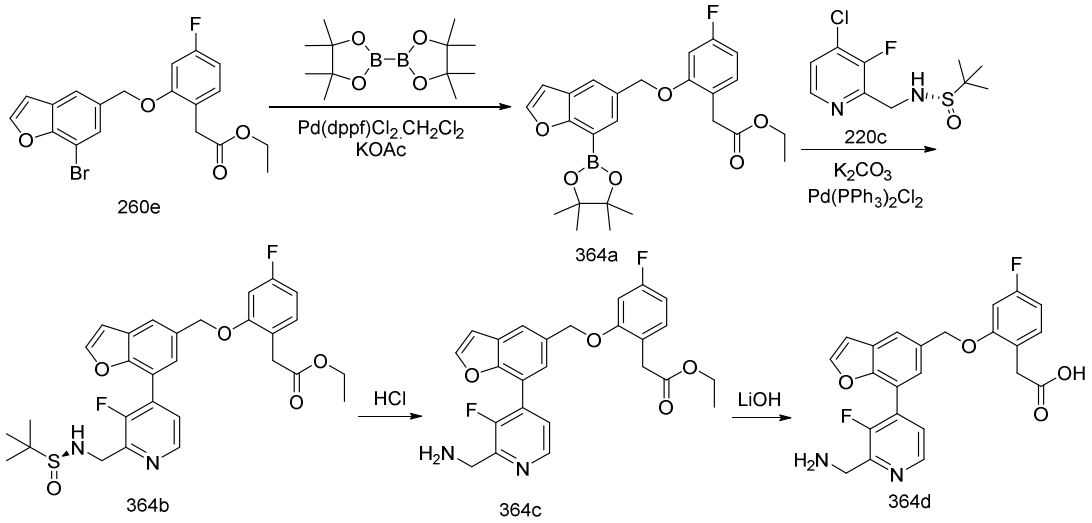
Se preparó el compuesto **363a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260e**) (200mg, 0,491 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (125 mg, 0,610 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (52 mg, 0,074 mmol), carbonato de potasio (204 mg, 1,473 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**363a**) (179mg, 81 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 –

7,55 (m, 1H), 7,51 – 7,18 (m, 4H), 7,13 – 6,97 (m, 2H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,63, -121,77. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**363b**)

Se preparó el compuesto **363b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**363a**) (175mg, 0,388 mmol) en MeOH (5,5 mL), THF (5,5 mL) usando hidróxido de litio 1N (1,163 mL, 1,163 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**363b**) (120mg, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,55 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -112,98, -118,38. MS (ES+): 424,1 (M+1); (ES-): 422,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 61,48; H, 4,51; Cl, 7,56; N, 2,99; Encontrado: C, 61,67; H, 4,54; Cl, 7,38; N, 2,98.

Esquema-364



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**364d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**364a**)

Se preparó el compuesto **364a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**260e**) (1,5 g, 3,68 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (1,403 g, 5,53 mmol), acetato de potasio (1,084 g, 11,05 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,301 g, 0,368 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-40 %], 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**364a**) (1,44 g, 86 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,67.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**364b**)

Se preparó el compuesto **364b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**364a**) (300mg, 0,660 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (175 mg, 0,660 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (70 mg, 0,099 mmol) y una solución de K_2CO_3 (274 mg, 1,981 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**364b**) (355mg, 97 % de rendimiento) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,93 – 5,75 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,9, 2,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,59, -128,04. MS (ES+): 557,2 (M+1).

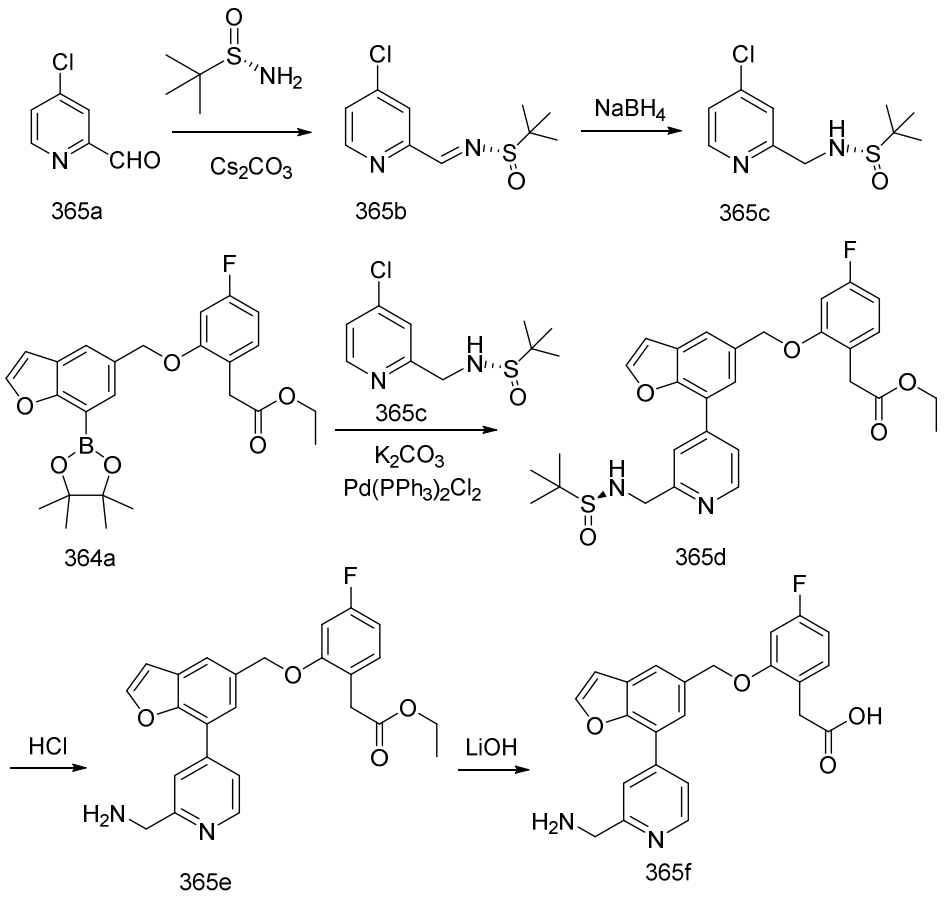
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**364c**)

Se preparó el compuesto **364c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**364b**) (355mg, 0,638 mmol) en metanol (10 mL) usando HCl (4M en dioxano; 0,478 mL, 1,913 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**364c**) (270mg, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ES+): 453,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**364d**)

Se preparó el compuesto **364d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**364c**) (270mg, 0,597 mmol) en MeOH (10 mL), THF (10 mL) usando hidróxido de litio 1N (3,58 mL, 3,58 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**364d**) (94mg, 0,221 mmol, 37,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,41 – 4,32 (m, 2H), 3,56 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -112,95, -128,35. MS (ES+): 425,1 (M+1); (ES-): 423,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$.HCl,0,5H_2O: C, 58,79; H, 4,29; Cl, 7,55; N, 5,96; Encontrado: C, 58,94; H, 4,24; Cl, 7,91; N 6,17.

Esquema-365



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**365f**)

Paso-1: Preparación de N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365b**)

Se preparó el compuesto **365b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-220 a partir de 4-cloropicolinaldehído (**365a**) (15 g, 106 mmol) en DCM (100 mL) usando Cs_2CO_3 (51,8 g, 159 mmol), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (14,77 g, 122 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365b**) (25,9 g, 106 mmol, 100 % de rendimiento) que se usó sin modificaciones en el siguiente paso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 1H), 1,22 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**)

Se preparó el compuesto **365c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-220 a partir de N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365b**)

(18,5 g, 76 mmol) en metanol (300 mL) usando $NaBH_4$ (2,86 g, 76 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos], (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (15,7 g, 84%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 1,16 (s, 9H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +45,4 (0,81, MeOH)

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**365d**)

Se preparó el compuesto **365d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**364a**) (300mg, 0,660 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (163 mg, 0,660 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (70 mg, 0,099 mmol) y una solución de K_2CO_3 (274 mg, 1,981 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-40%], 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**365d**) (355mg, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 3,93 – 3,87 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,62. MS (ES+): 539,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**365e**)

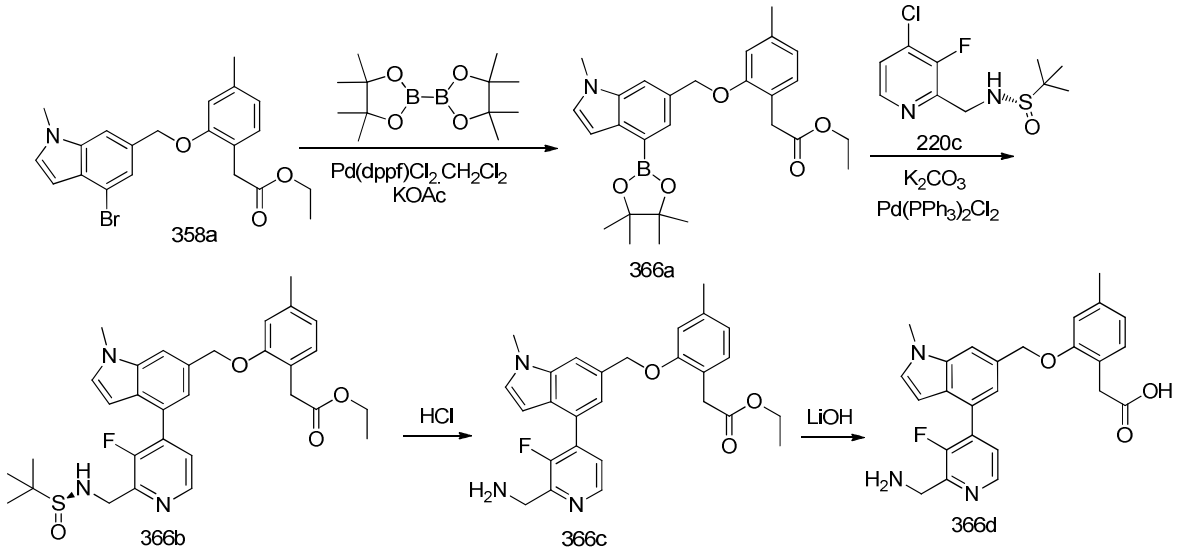
Se preparó el compuesto **365e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**365d**) (355mg, 0,659 mmol) en metanol (10 mL) usando HCl (4M en dioxano; 0,494 mL, 1,977 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**365e**)

(270mg, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ES+): 435,1 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**365f**)

Se preparó el compuesto **365f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**365e**) (270 mg, 0,621 mmol) en MeOH (12 mL), THF (12 mL) usando hidróxido de litio 1N (2,486 mL, 2,486 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**365f**) (162 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,92; MS (ES+): 407,1 (M+1); (ES-): 405,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,35HCl,1,25H_2O: C, 57,77; H, 4,82; Cl, 10,01; N, 5,86; Encontrado: C, 57,46; H, 4,74; Cl, 10,18; N, 5,81.

Esquema-366



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**366d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**366a**)

Se preparó el compuesto **366a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**358a**) (1,05 g, 2,52 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,96 g, 3,78 mmol), acetato de potasio (0,74 g, 7,57 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,309 g, 0,378 mmol) en dioxano anhidro (15 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos entre 0-10 %], 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**366a**) (450 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,17 (s, 12H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 464,3 (M+1); MS (ES+): 486,2 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**366b**)

Se preparó el compuesto **366b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**366a**) (200 mg, 0,432 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (137 mg, 0,518 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (45 mg, 0,065 mmol) y una solución de K_2CO_3 (179 mg, 1,295 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**366b**) (240 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,1, 1,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44 – 4,37 (m, 2H), 4,10 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 566,3 (M+1).

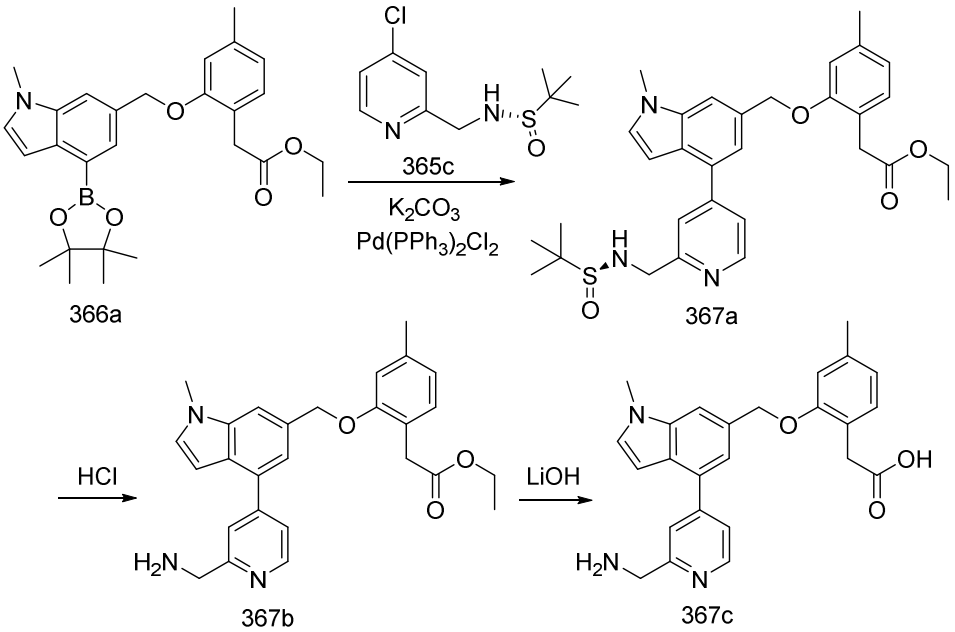
Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**366c**)

Se preparó el compuesto **366c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**366b**) (240 mg, 0,42 mmol) en DCM (5 mL) usando HCl (4M en dioxano; 0,32 mL, 1,27 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**366c**) (40 mg, 20 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 462,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**366d**)

Se preparó el compuesto **366d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**366c**) (40 mg, 0,09 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando hidróxido de litio hidratado (29 mg, 0,69 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con agua en acetonitrilo entre 0-100%], base libre de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**366d**) (23 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,96 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -130,86; MS (ES+): 434,2 (M+1); MS (ES-): 432,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{25}H_{24}FN_3O_3$,1,75H_2O. C, 64,57; H, 5,96; N, 9,04; Encontrado: C, 64,56; H, 5,62; N, 9,09.

Esquema-367



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**367c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**367a**)

Se preparó el compuesto **367a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metil-2-((1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**366a**) (230 mg, 0,50 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (147 mg, 0,60 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (52 mg, 0,07 mmol) y una solución de K_2CO_3 (206 mg, 1,49 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**367a**) (266 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,53 (m, 1H), 8,48 (dd, J = 5,3, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,36 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,16 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 548,3 (M+1).

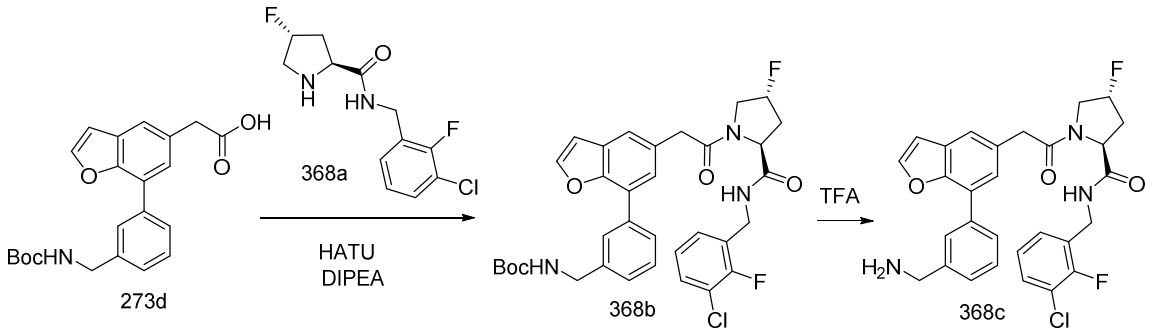
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**367b**)

Se preparó el compuesto **367b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**367a**) (266 mg, 0,49 mmol) en DCM (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,36 mL, 1,46 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**367b**) (40 mg, 19 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 444,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**367c**)

Se preparó el compuesto **367c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**367b**) (40 mg, 0,09 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando hidróxido de litio hidratado (30 mg, 0,72 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con agua en acetonitrilo entre 0-100%], base libre de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-metil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**367c**) (26 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,67 – 6,61 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); MS (ES+): 416,2 (M+1); MS (ES-): 414,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{25}H_{25}N_3O_3$,2H_2O. C, 66,50; H, 6,47; N, 9,31; Encontrado: C, 66,95; H, 6,10; N, 9,21.

Esquema-368



Preparación de (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (**368c**)

Paso-1: Preparación de 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**368b**)

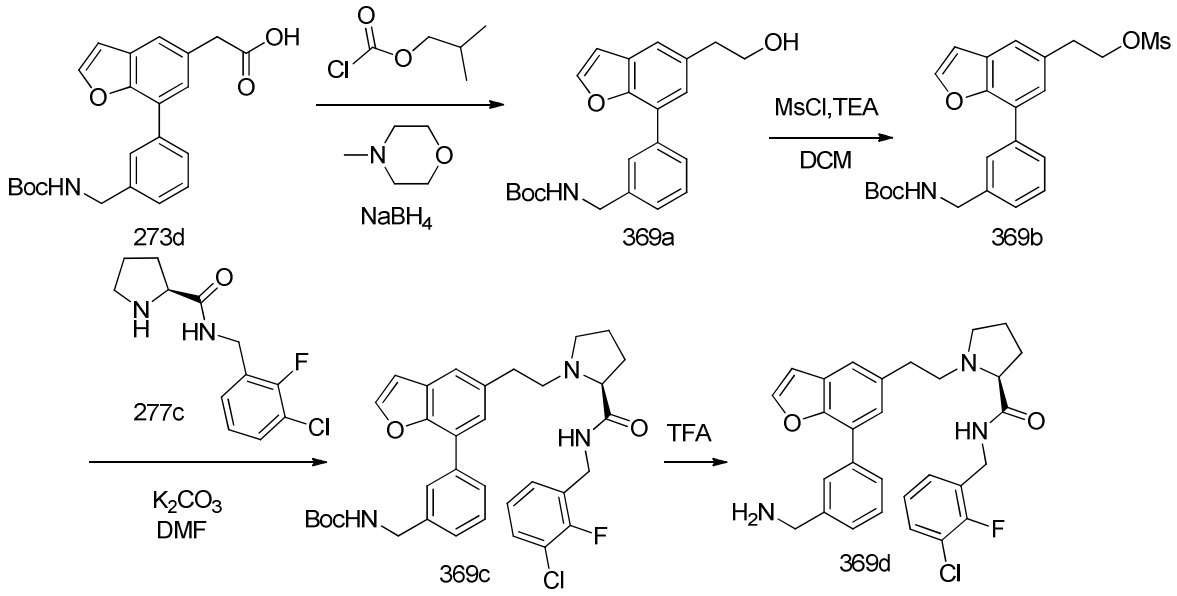
Se preparó el compuesto **368b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**273d**) (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) usando (2S,4R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (**368a**) (43,2 mg, 0,16 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al; en la Solicitud PCT Internacional 2012093101, 12 de julio de 2012), DIPEA (0,09 mL, 0,52 mmol) y HATU (74,8 mg, 0,20 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con 0 hasta 50 % DMA80/DCM], 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**368b**) (60 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 538,1 & 540,1 (M-Boc+1), 660,3 (M+Na); MS (ES-): 636,2 & 638,3 (M-1).

Paso-2: Preparación de (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (**368c**)

Se preparó el compuesto **368c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-2-oxoetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**368b**) (60 mg, 0,09 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,15 mL, 1,88 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)acetil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (**368c**) (35 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco;

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 y 8,72 (2t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,06 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (td, J = 6,3, 5,5, 3,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 3H), 7,49 – 7,27 (m, 3H), 7,19 – 6,96 (m, 2H), 5,53 – 5,15 (m, 1H), 4,52 – 4,24 (m, 3H), 4,24 – 3,94 (m, 3H), 3,93 – 3,63 (m, 3H), 2,75 – 2,53 (m, 1H), 2,46 – 1,85 (m, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,47; MS (ES+): 538,2 (M+1); Análisis calculado para: $C_{29}H_{26}ClF_2N_3O_3$.HCl,1,5H_2O. C, 57,91; H, 5,03; Cl, 11,79; N, 6,99; Encontrado: C, 57,74; H, 5,08; Cl, 11,94; N, 7,07.

Esquema-369



Preparación de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**369d**)

Paso-1: Preparación de 3-(5-(2-hidroxietil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**369a**)

Se preparó el compuesto **369a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)acético (**273d**) (0,2 g, 0,52 mmol) usando N-metilmorfolina (0,07 mL, 0,63 mmol) en THF (8 mL), cloroformiato de isobutilo (0,08 mL, 0,63 mmol) y $NaBH_4$ (0,06 g, 1,57 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-100%], 3-(5-(2-hidroxietil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**369a**) (0,12 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 9,5, 1,7 Hz, 2H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,32 (d, J =

1,7 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (td, J = 7,0, 5,1 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 390,2 (M+Na).

Paso-2: Preparación de metansulfonato de 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)etilo (**369b**)

A una solución agitada de 3-(5-(2-hidroxietil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**369a**) (110 mg, 0,30 mmol) en DCM (3 mL) se agregó a 0 °C cloruro de metansulfonilo (0,03 mL, 0,33 mmol), trietilamina (0,063 mL, 0,449 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-100%] para dar metansulfonato de 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)etilo (**369b**) (116 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 468,10 (M+Na)

Paso-3: Preparación de (S)- 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**369c**)

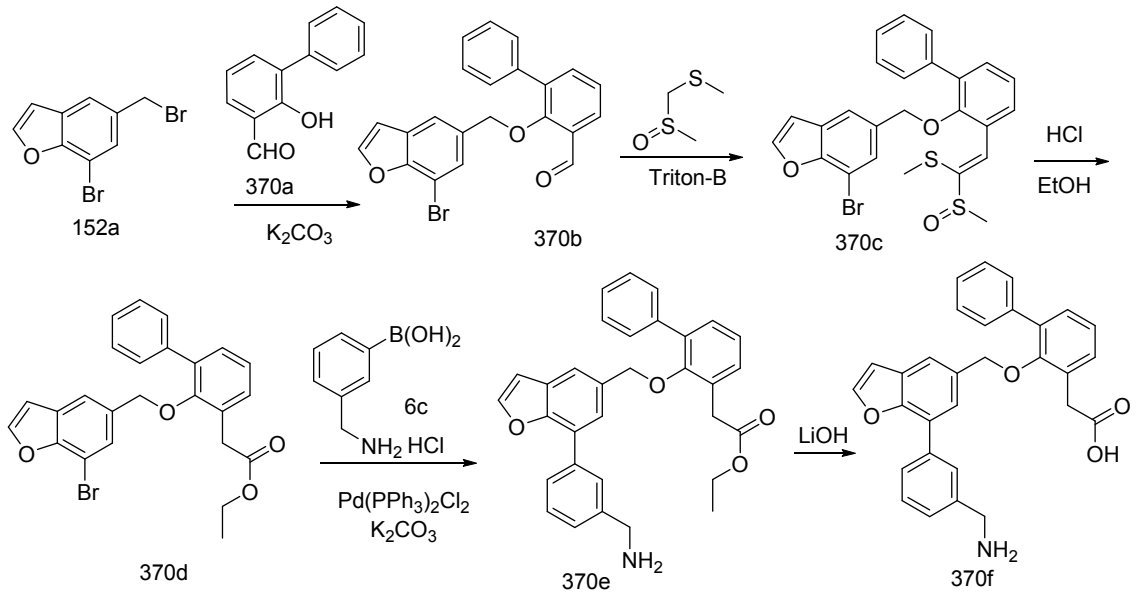
Se preparó el compuesto **369c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de metansulfonato de 2-(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)etilo (**369b**) (110 mg, 0,29 mmol) usando (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277c**) (146 mg, 0,57 mmol), K_2CO_3 (118 mg, 0,86 mmol) en DMF (2 mL) y agitando a 65 °C durante 12 hr. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), (S)- 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**369c**) (35 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 606,3 & 608,3 (M+1); MS (ES-): 640,3 & 642,2 (M+Cl).

Paso-4: Preparación de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**369d**)

Se preparó el compuesto **369d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (S)- 3-(5-(2-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)etil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**369c**) (30 mg, 0,05 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,08 mL, 0,99 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la

purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (S)-1-(2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etil)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**369d**) (9 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 5H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,41 – 4,25 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76 – 3,62 (m, 1H), 3,62 – 3,43 (m, 2H), 3,15 – 2,98 (m, 2H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,07; MS (ES+): 506,2, 508,2 (M+1).

Esquema-370



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético (**370f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (**370b**)

Se preparó el compuesto **370b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (1,053 g, 3,63 mmol) usando 2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (**370a**) (0,72 g, 3,63 mmol; CAS# 14562-10-8), K_2CO_3 (1,506 g, 10,90 mmol) en DMF (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante

cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-5% de acetato de etilo en hexanos), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (**370b**) (1,38 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (ddt, J = 9,4, 7,6, 1,4 Hz, 2H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,38 (m, 4H), 7,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H); MS (ES+): 429/431 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-(((3-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)metil)benzofurano (**370c**)

Se preparó el compuesto **370c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (**370b**) (2 g, 5,01 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (0,674 g, 5,42 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%, 0,765 mL, 1,694 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), 7-bromo-5-(((3-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)metil)benzofurano (**370c**) (1,06 g, 61 % de rendimiento) como un aceite opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (ddd, J = 7,7, 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,36 (td, J = 7,7, 0,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (ES+): 513/515 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de etilo (**370d**)

Se preparó el compuesto **370d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-(((3-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-[1,1'-bifenil]-2-il)oxi)metil)benzofurano (**370c**) (1,06 g, 2,064 mmol) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,58 mL, 10,32 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de etilo (**370d**) (0,59 g, 61 % de rendimiento) como un aceite opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,12 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 465/467 (M+1).

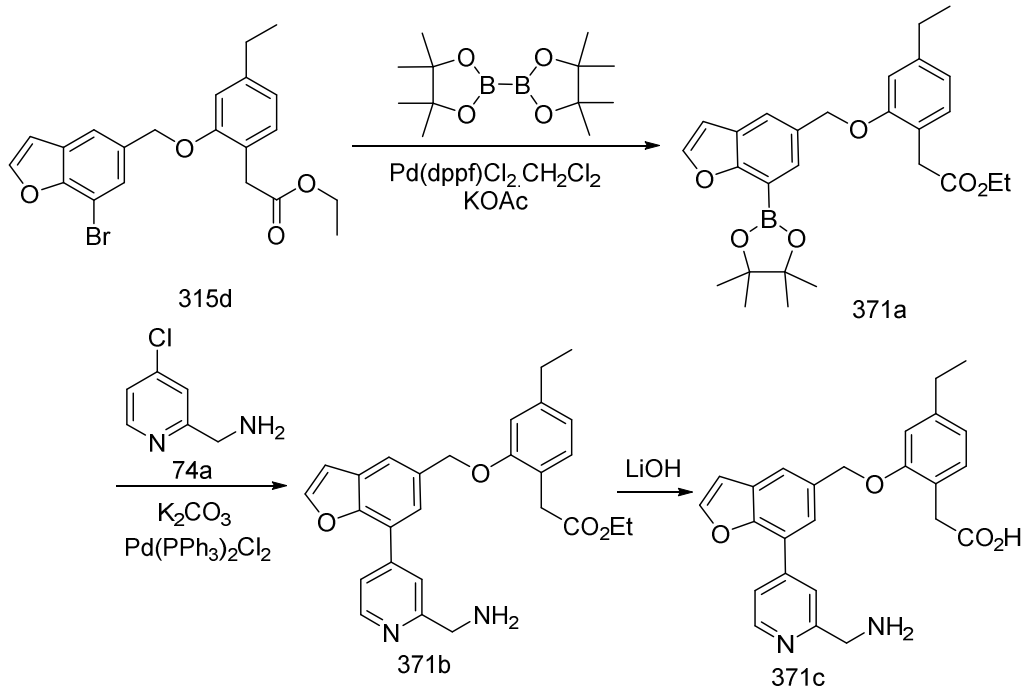
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de etilo (**370e**)

Se preparó el compuesto **370e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de etilo (**370d**) (100 mg, 0,215 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (60 mg, 0,322 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (15,08 mg, 0,021 mmol), K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,195 mL, 0,645 mmol) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de etilo (**370e**) (74 mg, 70 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (dt, J = 8,2, 1,8 Hz, 3H), 7,49 (ddd, J = 10,8, 6,6, 3,1 Hz, 3H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 6,0, 4,3, 2,4 Hz, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,15 - 0,97 (m, 3H); MS (ES+): 492 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético (**370f**)

Se preparó el compuesto **370f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acetato de etilo (**370e**) (74 mg, 0,151 mmol) en MeOH (3mL), usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (0,376 mL, 0,753 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)acético (**370f**) (57 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 4H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 2H). pureza HPLC: 99,4%; MS (ES+): 464 (M+1), (ES-): 462 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{25}NO_4$•HCl•1,25H_2O: C, 68,96; H, 5,50; Cl, 6,79; N, 2,68; Encontrado: C, 69,01; H, 5,56; Cl, 6,94; N, 2,82.

Esquema-371



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**371c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**371a**)

Se preparó el compuesto **371a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**315d**) (0,51 g, 1,222 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,466 g, 1,833 mmol), acetato de potasio (0,360 g, 3,67 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,1 g, 0,122 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-10 %], 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**371a**) (0,45 g, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,3, 0,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,19 (t, 3H), 1,05 (t, 3H); MS (ES+): 487 (M+Na).

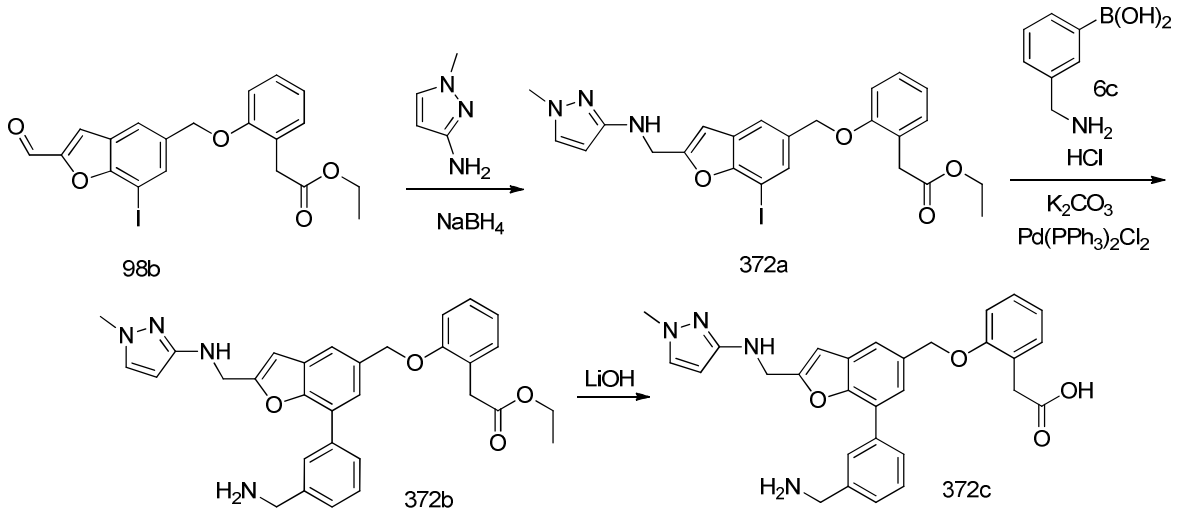
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**371b**)

Se preparó el compuesto **371b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**371a**) (209 mg, 0,45 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (96 mg, 0,675 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (31,6 mg, 0,045 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,409 mL, 1,35 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**371b**) (38 mg) como un aceite amarillo pálido, que se usó sin modificaciones en el siguiente paso; MS (ES+): 445 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**371c**)

Se preparó el compuesto **371c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**371b**) (38 mg, 0,085 mmol) en MeOH (3 mL), THF (4 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (0,214 mL, 0,427 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con agua en acetonitrilo entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**371c**) (14 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,62 - 8,34 (m, 3H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,31 (q, J = 5,7, 5,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,59 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+): 417 (M+1), (ES-): 415 (M-1).

Esquema-372



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**372c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**372a**)

Se preparó el compuesto **372a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-279 a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (200 mg, 0,431 mmol) en etanol (5 mL) usando 1-metil-1H-pirazol-3-amina (46,0 mg, 0,474 mmol), borohidruro de sodio (32,6 mg, 0,862 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con DMA80 en DCM), 2-(2-((7-iodo-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**372a**) (165 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido marrón; MS (ES+): 546,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**372b**)

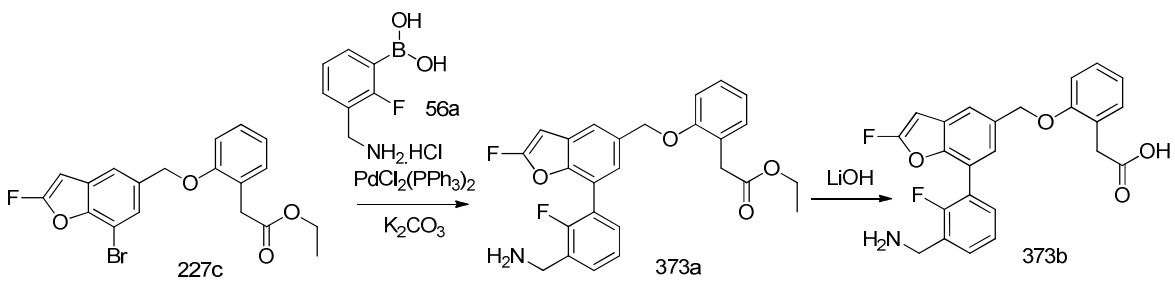
Se preparó el compuesto **372b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**372a**) (160 mg, 0,293 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (88 mg, 0,469 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (31 mg, 0,044 mmol) y una solución de K_2CO_3 (122 mg, 0,880 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-

il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**372b**) (45 mg, 29 % de rendimiento) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,78 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 525,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**372c**)

Se preparó el compuesto **372c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**372b**) (45 mg, 0,086 mmol) en THF/MeOH (2,5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (7 mg, 0,257 mmol) en agua (0,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**372c**) (30 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (tt, J = 4,9, 4,1, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (q, J = 2,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 5,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,19 – 4,08 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+): 497,2 (M+1), (ES-): 495,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{27}ClFN_3O_3$.HCl,1,5H_2O: C, 59,70; H, 5,36; Cl, 12,15; N, 7,20; Encontrado C, 59,62; H, 5,25; Cl, 11,96; N, 7,15.

Esquema-373



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**373b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**373a**)

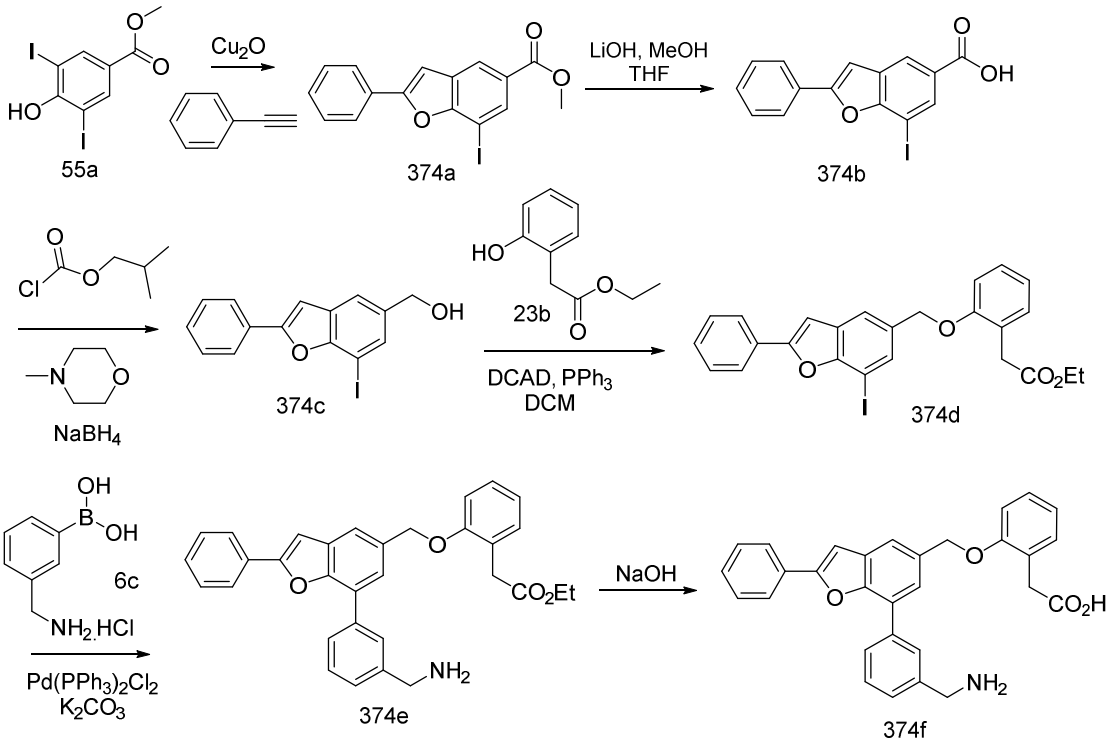
Se preparó el compuesto **373a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**227c**) (420 mg, 1,031 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (244 mg, 1,186 mmol), una solución de K_2CO_3 (428 mg, 3,09 mmol) en agua (2 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (109 mg, 0,155 mmol) y calentando a 100 °C durante 7h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**373a**) (342 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,69, -121,98; MS (ES+): 452,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**373b**)

Se preparó el compuesto **373b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**373a**) (330 mg, 0,731 mmol) en MeOH/THF (2/10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (70,0 mg, 2,92 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (150g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**373b**) (210 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,58, -118,50; MS (ES+) 420,10 (M+1), (ES-) 418,10 (M-1); MS (ES+): 424,10 (M+1), (ES-): 422,10 (M-1); Análisis calculado para

$C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 60,89; H, 4,58; Cl, 7,49; N, 2,96; Encontrado; C, 60,82; H, 4,55; Cl, 7,19; N, 2,98.

Esquema-374



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**374f**)

Paso-1: Preparación de 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**374a**)

Se preparó el compuesto **374a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-55, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**55a**) (6 g, 14,85 mmol) en piridina (20 mL) usando etinilbenceno (1,52 g, 14,85 mmol) y óxido de cobre(I) (1,06 g, 7,43 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120g, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexanos), 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**374a**) (1,6 g, 57%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 – 7,41 (m, 3H), 3,89 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxílico (**374b**)

Se preparó el compuesto **374b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**374a**) (1,6 g, 4,23 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio

hidratado (355 g, 8,46 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxílico (**374b**) (1,4 g, 91 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,40 (m, 3H).

Paso-3: Preparación de (7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metanol (**374c**)

Se preparó el compuesto **374c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-carboxílico (**374b**) (1,4 g, 3,84 mmol) usando N-metilmorfolina (0,466 g, 4,61 mmol) en THF (50 mL), cloroformiato de isobutilo (0,63 g, 4,61 mmol) y $NaBH_4$ (0,436 g, 11,53 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la cristalización desde acetato de etilo (7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metanol (**374c**) (1,04 g, 77%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 – 7,38 (m, 5H), 4,52 (s, 2H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**374d**)

Se preparó el compuesto **374d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metanol (**374c**) (0,3 g, 0,857 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,247 g, 0,942 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,170 g, 0,942 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 0,346 g, 0,942 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-10%), 2-(2-((7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**374d**) (0,206 g, 47 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,89 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535 (M+23), (ES-): 511 (M-1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**374e**)

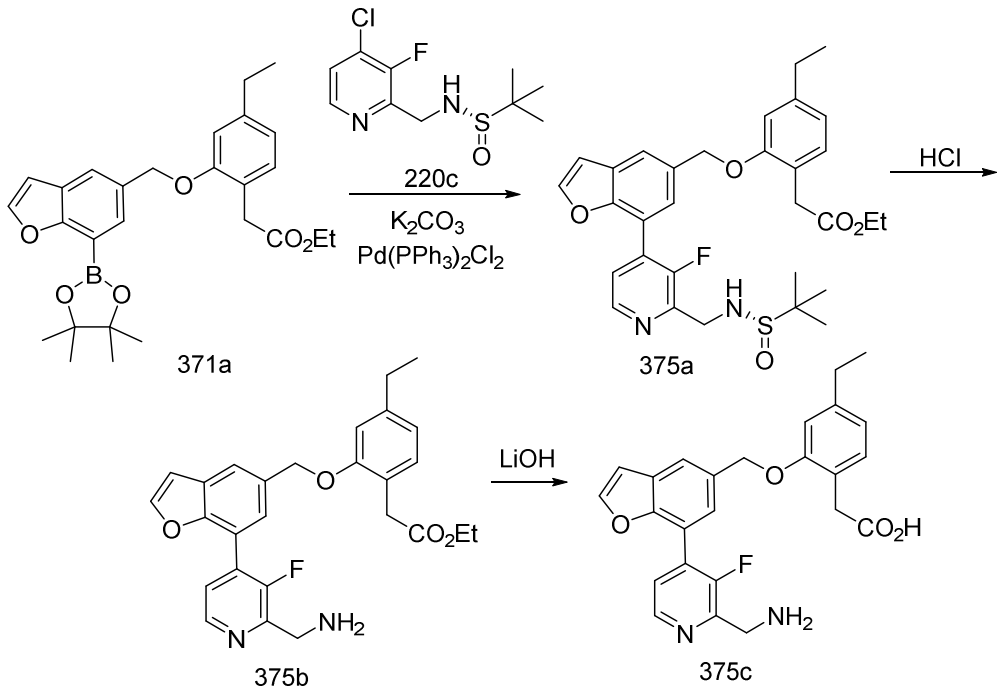
Se preparó el compuesto **374e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**374d**) (200 mg, 0,390 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (80 mg, 0,429 mmol), una solución de K_2CO_3 (162 mg, 1,171 mmol) en agua (mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (27 mg, 0,039 mmol) y

calentando a 100 °C durante 8 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-4%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**374e**) (146 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+) 492 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**374f**)

Se preparó el compuesto **374f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**374e**) (146 mg, del paso-5 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando hidróxido de sodio (47 mg, 1,171 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 100 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fenilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**374f**) (115 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 464 (M+1), (ES-): 462 (M-1).

Esquema-375



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**375c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**375a**)

Se preparó el compuesto **375a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-etil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**371a**) (224 mg, 0,482 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (192 mg, 0,724 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (34 mg, 0,048 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,439 mL, 1,447 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-4%], 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**375a**) (189 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 567 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**375b**)

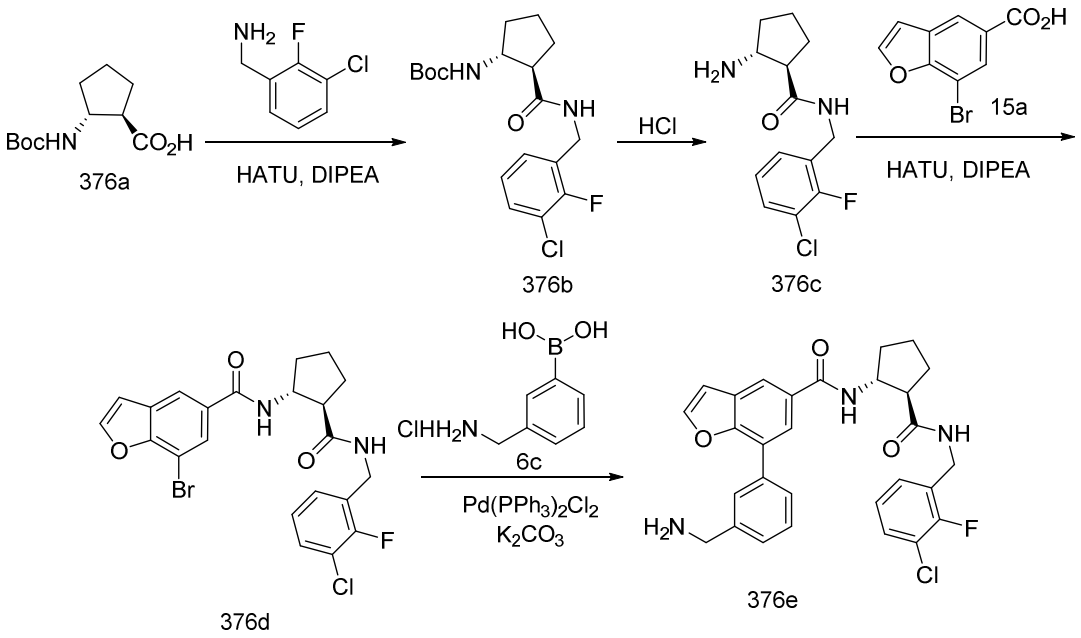
Se preparó el compuesto **375b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-

il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**375a**) (189 mg, 0,334 mmol) en dioxano (4 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,250 mL, 1,001 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**375b**) que se usó sin modificaciones sin purificación en el paso siguiente; MS (ES+): 463 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**375c**)

Se preparó el compuesto **375c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**375b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (0,649 mL, 1,297 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con agua en acetonitrilo entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**375c**) (26 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido después de la liofilización. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 - 8,40 (m, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 - 4,27 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,37; MS (ES+): 435 (M+1), (ES-): 433 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4$•1,35HCl•1,75H_2O: C, 58,28; H, 5,45; Cl, 9,29; N, 5,44; Encontrado: C, 58,38; H, 5,16; Cl, 9,38; N, 5,40.

Esquema-376



Preparación de 7-(3-(aminometil)fenil)-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamida (**376e**)

Paso-1: Preparación de (*(trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (**376b**)

Se preparó el compuesto **376b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido (*trans*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentancarboxílico (**376a**) (0,46 g, 2,006 mmol; CAS# 245115-25-7) en DCM (10 mL) usando (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (0,336 g, 2,107 mmol), DIPEA (1,051 mL, 6,02 mmol) y HATU (0,915 g, 2,408 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 30 % de EtOAc en hexano), (*(trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (**376b**) como un aceite opaco; MS (ES+): 371/373 (M+1).

Paso-2: Preparación de (*trans*)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**376c**)

Se preparó el compuesto **376c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (*(trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (**376b**) (del paso-1 precedente) en metanol (10 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 10,03 mL, 40,1 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM), (*trans*)-2-amino-N-(3-cloro-2-

fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**376c**) (60 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 3H), 7,49 (ddd, J = 8,0, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (td, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 4,35 (qd, J = 15,2, 5,7 Hz, 2H), 3,70 (dt, J = 7,4, 5,7 Hz, 1H), 2,91 - 2,76 (m, 1H), 2,08 (td, J = 11,5, 9,9, 4,9 Hz, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,85 - 1,50 (m, 4H); MS (ES+): 271/273 (M+1).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamida (**376d**)

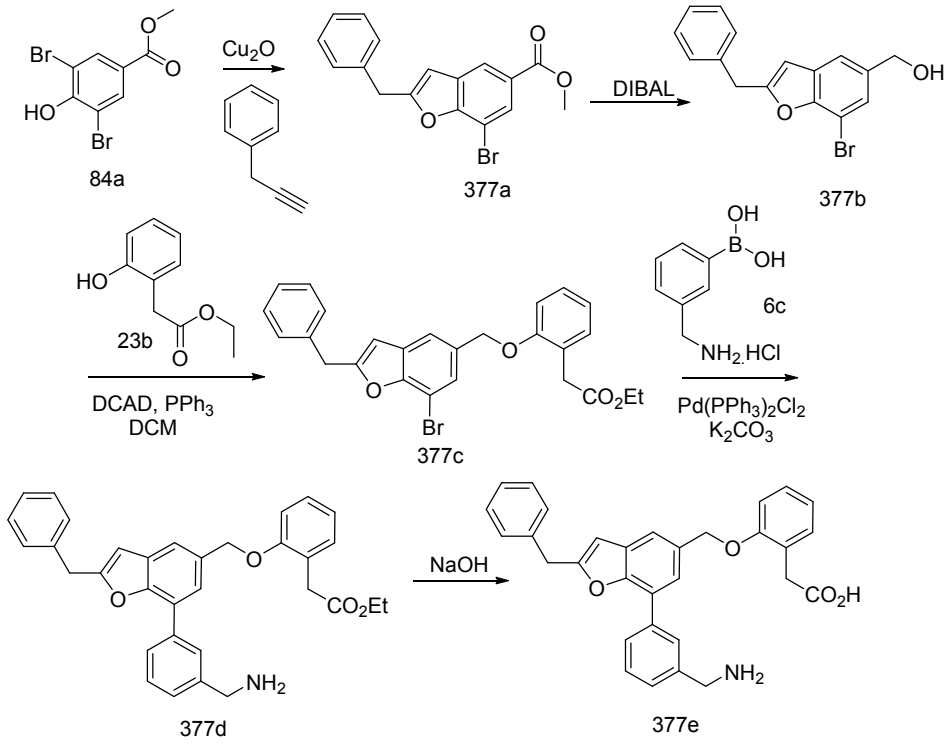
Se preparó el compuesto **376d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de (*trans*)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**376c**) (60 mg, 0,222 mmol) en DCM (10 mL) usando ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**15a**) (59 mg, 0,244 mmol), DIPEA (0,116 mL, 0,665 mmol) y HATU (101 mg, 0,266 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 30 % de EtOAc en hexano), 7-bromo-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamida (**376d**) (90 mg, 82 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,41 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 6,0, 1,9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,02 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,54 - 4,19 (m, 3H), 2,76 (td, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 2,09 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,55 (m, 4H); MS (ES+): 493/495 (M+1); (ES-): 491/493 (M-1).

Paso-4: Preparación de 7-(3-(aminometil)fenil)-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamida (**376e**)

Se preparó el compuesto **376e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de -bromo-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamida (**376d**) (77 mg, 0,156 mmol) en dioxano (2 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (32 mg, 0,172 mmol), una solución de K_2CO_3 (65 mg, 0,468 mmol) en agua (1 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (11 mg, 0,016 mmol) y calentando a 100 °C bajo una atmósfera de argón durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de 7-(3-(aminometil)fenil)-N-((*trans*)-2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)benzofuran-5-carboxamida (**376e**) (62 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz,

1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,22 (m, 3H), 4,16 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,90 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 2,12 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,52 (m, 4H).; MS (ES+): 520/522 (M+1), (ES-): 518/520; Análisis calculado para $C_{29}H_{27}ClFN_3O_3$•HCl•1,5H_2O: C, 59,70; H, 5,36; Cl, 12,15; N, 7,20; Encontrado: C, 59,38; H, 5,09; Cl, 12,20; N, 7,13.

Esquema-377



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-bencilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**377e**)

Paso-1: Preparación de 2-bencil-7-bromobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**377a**)

Se preparó el compuesto **377a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-55 a partir de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**84a**) (2,0 g, 6,45 mmol) en piridina (17 mL) usando prop-2-in-1-ilbenceno (0,825 g, 7,10 mmol) y óxido de cobre(I) (0,462 g, 3,23 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-3% de EtOAc en hexanos), 2-bencil-7-bromobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**377a**) (0,93 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 5H), 6,43 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H); MS (ES+): 345/347 (M+1).

Paso-2: Preparación de (2-bencil-7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**377b**)

Se preparó el compuesto **377b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-212 a partir de 2-bencil-7-bromobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**377a**) (0,93 g, 2,69 mmol) en DCM (10 mL) usando DIBAL-H en DCM 1 M (6,74 mL, 6,74 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano), (2-bencil-7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**377b**) (0,73 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,26 (m, 8H), 6,34 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 1,1 Hz, 2H); MS (ES+): 339/341 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-bencil-7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**377c**)

Se preparó el compuesto **377c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (2-bencil-7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**377b**) (0,73 g, 2,302 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (0,905 g, 3,45 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,622 g, 3,45 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,268 g, 3,45 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-10%), 2-(2-((2-bencil-7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**377c**) (0,81 g, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 7H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 501/503 (M+Na), (ES-): 477/479 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-bencilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**377d**)

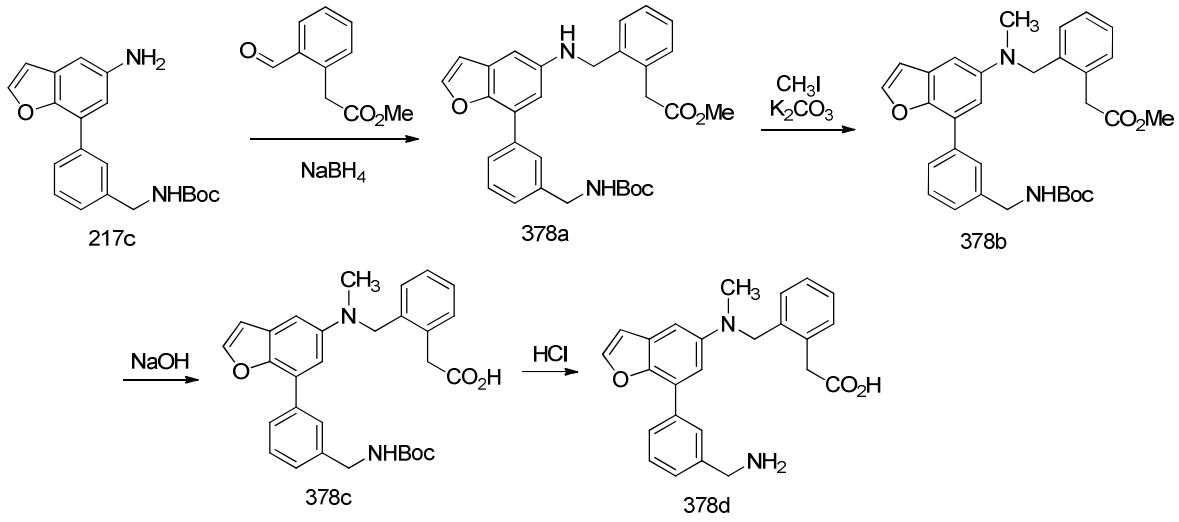
Se preparó el compuesto **377d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-bencil-7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**377c**) (85 mg, 0,177 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (37 mg, 0,195 mmol), una solución de K_2CO_3 (74 mg, 0,532 mmol) en agua (1 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (13 mg, 0,018 mmol) y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-6%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-bencilbenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**377d**) (48 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+): 506 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-bencilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**377e**)

Se preparó el compuesto **377e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-bencilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**377d**) (48 mg, del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando hidróxido de sodio (22 mg, 0,532 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 100 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-bencilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**377e**) (41 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 6,89 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 478 (M+1), (ES-): 476 (M-1); Análisis calculado para $C_{31}H_{27}NO_4$•HCl•H_2O: C, 69,98; H, 5,68; N, 2,63; Cl, 6,66; Encontrado: C, 69,81; H, 5,33; N, 2,65; Cl, 7,01.

Esquema-378



Preparación de ácido 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acético (**378d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**378a**)

Se preparó el compuesto **378a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-279 a partir de 3-(5-aminobenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**217c**) (104 mg, 0,307 mmol) en DCM (10 mL) usando 2-(2-formilfenil)acetato de metilo (66 mg, 0,369 mmol; CAS# 63969-83-5) y borohidruro de sodio (58 mg, 1,537 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano), 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**378a**) (117 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+) 501 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**378b**)

A una solución de 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**378a**) (117 mg, del paso-1 precedente) en MeCN (10 mL) se agregó ioduro de metilo (218 mg, 1,537 mmol), K_2CO_3 (85 mg, 0,615 mmol) y se calentó a 40 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó hasta secar. El residuo se colocó en agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano) para dar 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**378b**) (67 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+): 515 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acético (**378c**)

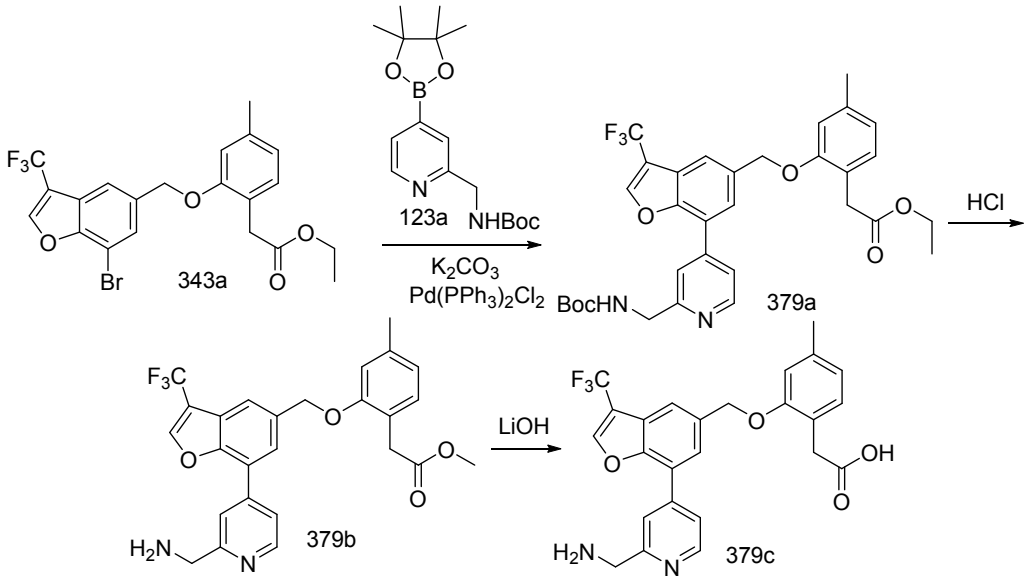
Se preparó el compuesto **378c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4, a partir de 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**378b**) (67 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando NaOH (36,9 mg, 0,922 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acético (**378c**) que se usó sin modificaciones en el paso siguiente; MS (ES+): 501 (M+1), (ES-): 499 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acético (**378d**)

Se preparó el compuesto **378d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de ácido 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acético (**378c**)

(del paso-3 precedente) en dioxano (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,768 mL, 3,07 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)(metil)amino)metil)fenil)acético (**378d**) (50 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,11 (s, 3H); MS (ES+): 401 (M+1), (ES-): 399 (M-1).

Esquema-379



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**379c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**379a**)

Se preparó el compuesto **379a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**343a**) (141 mg, 0,299 mmol) en dioxano (5 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (150 mg, 0,449 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (32 mg, 0,045 mmol) y una solución de K_2CO_3 (124 mg, 0,898 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera

de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**379a**) (179 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 599,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de metilo (**379b**)

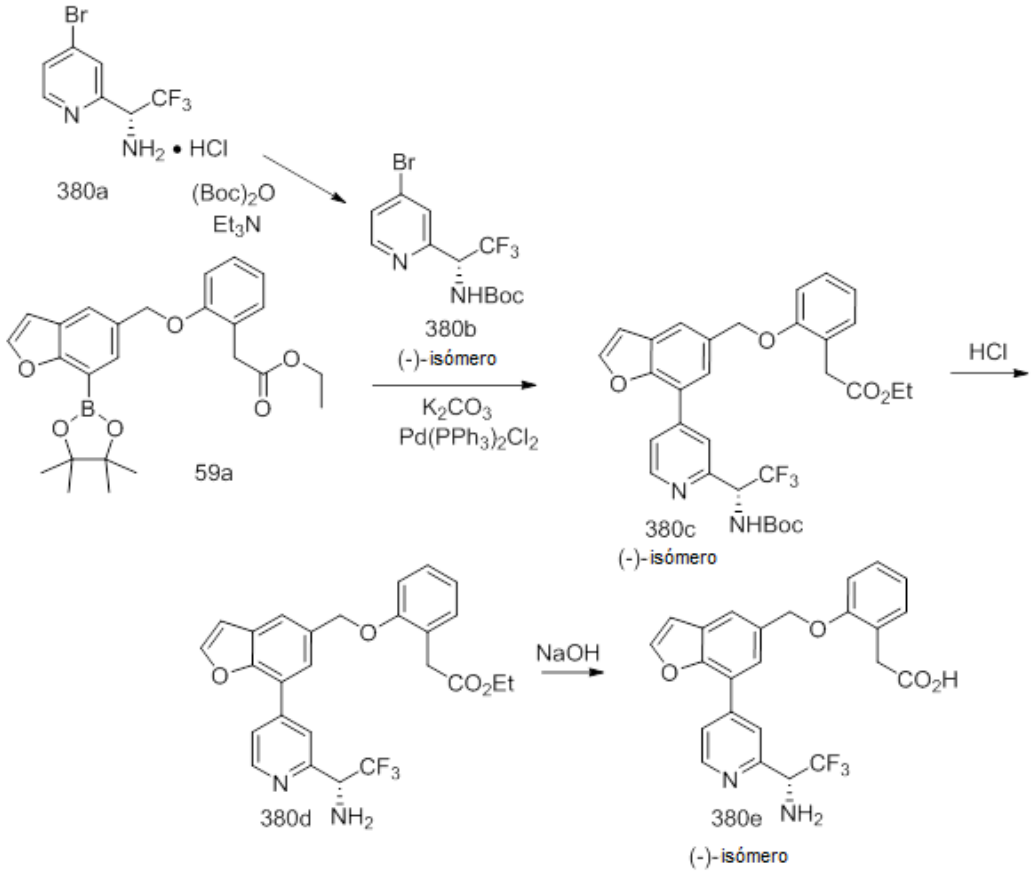
Se preparó el compuesto **379b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**379a**) (175 mg, 0,292 mmol) en metanol (6 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,6 mL, 2,4 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-80%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de metilo (**379b**) (91 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,81 – 6,67 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,07. MS (ES+): 485,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**379c**)

Se preparó el compuesto **379c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de metilo (**379b**) (89 mg, 0,184 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno), THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (61 mg, 1,454 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**379c**) (51 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 3H), 8,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 2,7 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,32

(d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,99. MS (ES+): 471,1 (M+1); MS(ES-): 469,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_3N_2O_4$,1,25HCl,1,5H_2O: C, 55,29; H, 4,69; N, 5,16, Cl, 8,16; Encontrado: C, 55,20; H, 4,71; N, 5,20, Cl, 8,08.

Esquema-380



Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**380e**)

Paso-1: Preparación de (R)- (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (**380b**)

A una solución de clorhidrato de (R)-1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanamina (**380a**) (200 mg, 0,686 mmol; CAS# 1213120-39-8) en DCM (10 mL) se agregó anhídrido Boc (449 mg, 2,058 mmol), Et_3N (208 mg, 2,058 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con H_2O (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante

cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM entre 0-5%] para dar el producto (R)- (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (**380b**) (120 mg, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 5,53 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -65 (c = 0,04, MeOH).

Paso-2: Preparación de (R)- 2-(2-((7-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**380c**)

Se preparó el compuesto **380c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (134 mg, 0,307 mmol) en dioxano (4 mL) usando (R)-(1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (**380b**) (120 mg, 0,338 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (22 mg, 0,031 mmol) y una solución de K_2CO_3 (127 mg, 0,922 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-15% de EtOAc en hexano], (R)- 2-(2-((7-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**380c**) (97 mg, 54,0 % de rendimiento) como un aceite verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, 1H), 8,35 - 8,13 (m, 3H), 8,01 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 585 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -40 (c = 0,015, MeOH).

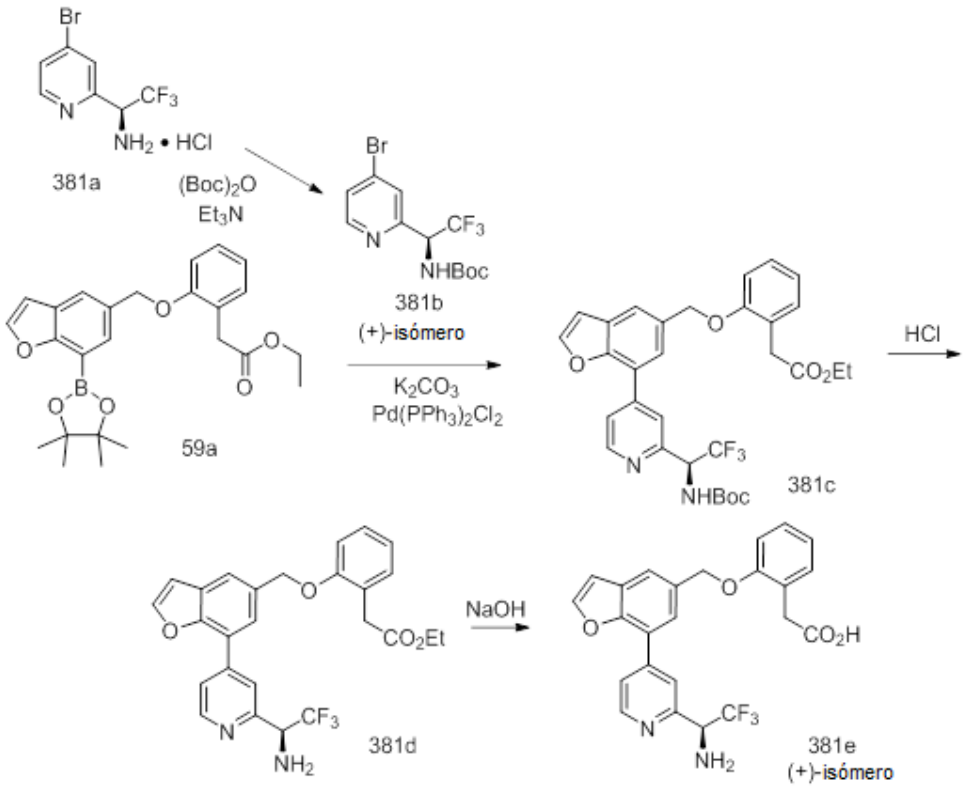
Paso-3: Preparación de (R)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**380d**)

Se preparó el compuesto **380d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (R)- 2-(2-((7-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**380c**) (97 mg, 0,166 mmol) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,830 mL, 3,32 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, (R)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**380d**) (80 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 485 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**380e**)

Se preparó el compuesto **380e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de (R)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**380d**) (80 mg, del paso-4 precedente) en MeOH (4 mL), agua (1 mL) usando NaOH acuoso 1N (0,498 mL, 0,498 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**380e**) (65 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,92 (t, 1H), 5,84 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES+): 457 (M+1), (ES-): 455 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_3N_2O_4$•1,15HCl•2H2O: C, 53,94; H, 4,56; Cl, 7,63; N, 5,24; Encontrado: C, 53,97; H, 4,30; Cl, 7,96; N, 5,17; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -2,62 (c = 0,305, MeOH).

Esquema-381



Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**381e**)

Paso-1: Preparación de (S)- (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (**381b**)

Se preparó el compuesto **381b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-380 a partir de clorhidrato de (S)-1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetanamina (**381a**) (200 mg, 0,686 mmol; CAS# 1213859-26-7) en DCM (10 mL) usando anhídrido Boc (449 mg, 2,058 mmol), Et_3N (208 mg, 2,058 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 0-5% de MeOH en DCM), (S)- (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (**381b**) (70 mg, 29 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 5,66 - 5,34 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +36 (c = 0,05, MeOH).

Paso-2: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**381c**)

Se preparó el compuesto **381c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (80 mg, 0,183 mmol) en dioxano (4 mL) usando (S)- (1-(4-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil)carbamato de *tert*-butilo (**381b**) (72 mg, 0,202 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (13 mg, 0,018 mmol) y una solución de K_2CO_3 (76 mg, 0,550 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-15% de EtOAc en hexano], (S)- 2-(2-((7-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**381c**) como un aceite espeso verde pálido; MS (ES+): 585 (M+1).

Paso-3: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**381d**)

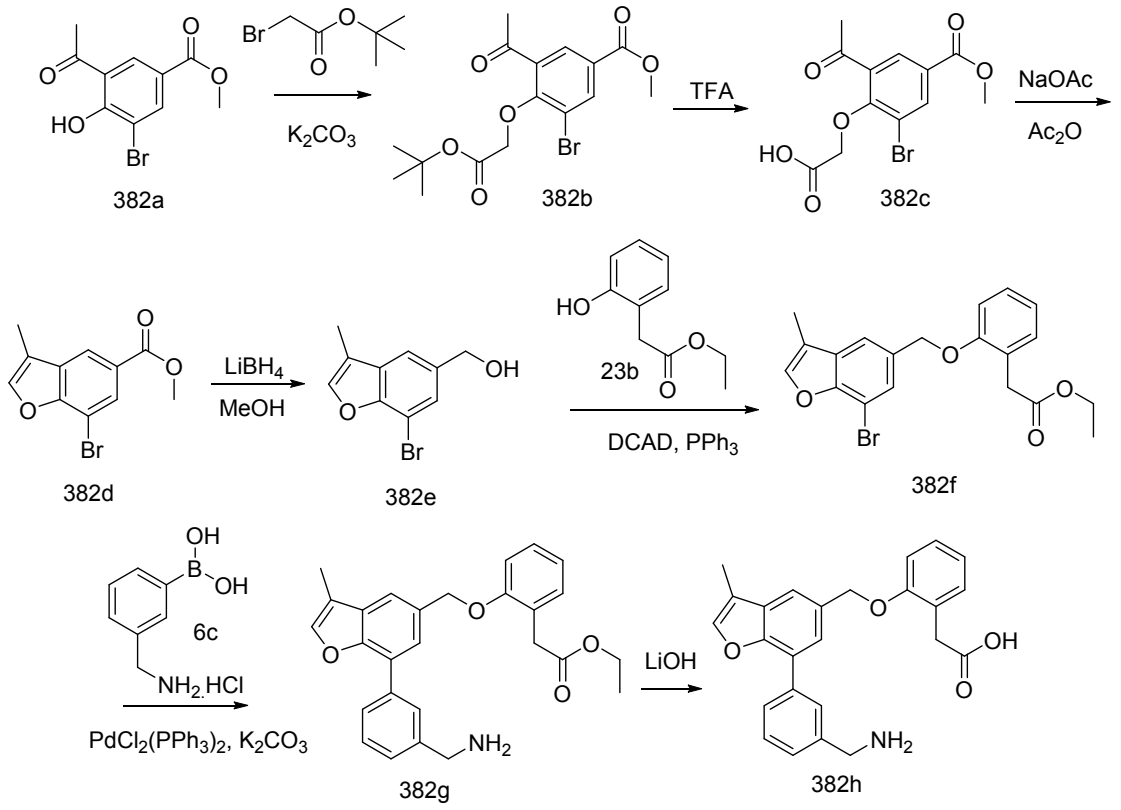
Se preparó el compuesto **381d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (S)- 2-(2-((7-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**381c**) (del paso-2 precedente) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,458 mL, 1,834 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, (S)- 2-(2-((7-(2-(1-

amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**381d**) (20 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 485 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**381e**)

Se preparó el compuesto **381e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de (S)- 2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**381d**) (20 mg, del paso-3 precedente) en MeOH (4 mL), agua (1 mL) usando NaOH (22,00 mg, 0,550 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido (S)-2-(2-((7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**381e**) (15 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,91 (td, J = 8,2, 7,7, 1,1 Hz, 2H), 5,94 – 5,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 457 (M+1), (ES-): 455 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +3,56 (c = 0,225, MeOH).

Esquema-382



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**382h**)

Paso-1: Preparación de 3-acetil-5-bromo-4-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (**382b**)

Una mezcla de 3-acetil-5-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (**382a**) (1,03 g, 3,77 mmol), 2-bromoacetato de *tert*-butilo (1,1 g, 5,64 mmol; CAS# 160753-84-4) y K_2CO_3 (1,26 g, 9,12 mmol) en acetona (30 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se retiró mediante filtración. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-35%] para dar 3-acetil-5-bromo-4-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (**382b**) (1,39 g, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-acetil-6-bromo-4-(metoxicarbonil)fenoxi)acético (**382c**)

Se preparó el compuesto **382c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 3-acetil-5-bromo-4-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (**382b**) (1,38 g, 3,56 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (10,98 mL, 143 mmol). Esto dio,

después del tratamiento posterior y la trituración del residuo en hexanos, ácido 2-(2-acetil-6-bromo-4-(metoxicarbonil)fenoxi)acético (**382c**) (1,18 g, 100 % de rendimiento) como un sólido gris; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-3-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**382d**)

Una mezcla de ácido 2-(2-acetil-6-bromo-4-(metoxicarbonil)fenoxi)acético (**382c**) (1,1 g, 3,32 mmol) y NaOAc anhidro (1,090 g, 13,29 mmol) en Ac_2O (25 mL, 265 mmol) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-35%] para dar 7-bromo-3-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**382d**) (424 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,27 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de (7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metanol (**382e**)

Se preparó el compuesto **382e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-76 a partir de 7-bromo-3-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**382d**) (420 mg, 1,561 mmol) en THF (15 mL) usando $LiBH_4$ (1,8 mL, 7,20 mmol) y MeOH (0,27 mL, 6,67 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, (7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metanol (**382e**) (376 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 1,4, 0,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,8, 0,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**382f**)

Se preparó el compuesto **382f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metanol (**382e**) (370 mg, 1,535 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (443 mg, 1,688 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (332 mg, 1,842 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (620 mg, 1,688 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**382f**) (299 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d,

J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (ddd, *J* = 14,1, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

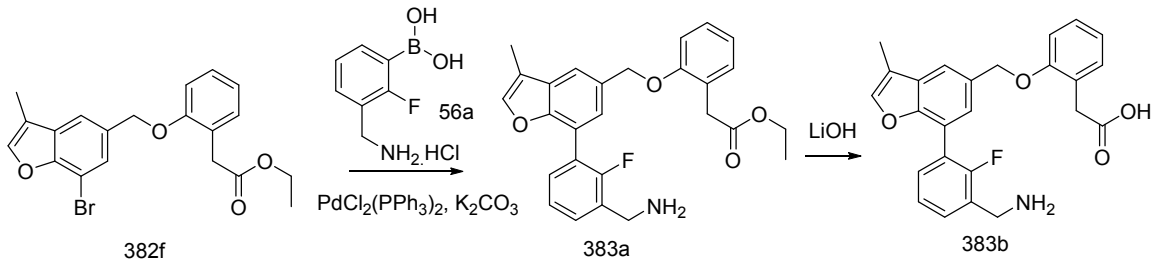
Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**382g**)

Se preparó el compuesto **382g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**382f**) (157 mg, 0,389 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (88 mg, 0,584 mmol), K_2CO_3 (161 mg, 1,168 mmol) en agua (0,5 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (41 mg, 0,058 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**382g**) (167 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES+): 430,2 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**382h**)

Se preparó el compuesto **382h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**382g**) (163 mg, 0,38 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (70 mg, 1,668 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**382h**) (78 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,97 – 7,83 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 2H), 7,34 – 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (ES+): 402,2 (M+1); MS (ES-): 400,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}NO_4.HCl.H_2O$: C, 65,86; H, 5,75; Cl, 7,78; N, 3,07; Encontrado: C, 66,12; H, 5,75; Cl, 7,61, N, 3,10.

Esquema-383



382f 383a 383b

Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**383b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**383a**)

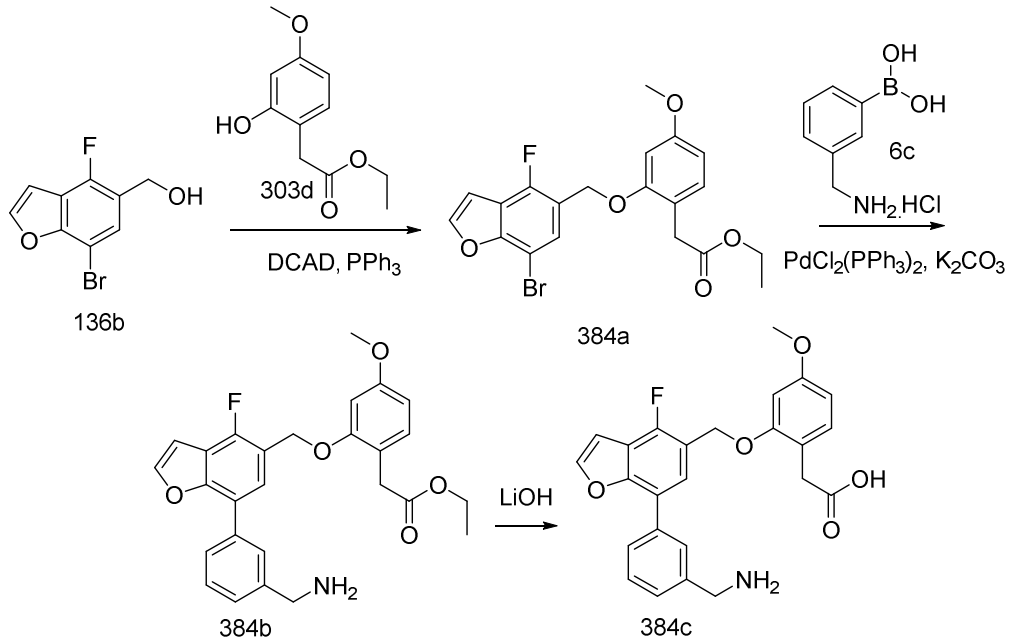
Se preparó el compuesto **383a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**382f**) (139 mg, 0,345 mmol) en dioxano (5 mL) usando ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (106 mg, 0,517 mmol), K_2CO_3 (143 mg, 1,034 mmol) en agua (0,5 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (36 mg, 0,052 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 45 min en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**383a**) (154 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES+): 448,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**383b**)

Se preparó el compuesto **383b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**383a**) (154 mg, 0,344 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (79 mg, 1,883 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**383b**) (85 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 2H), 7,89 – 7,77 (m, 2H), 7,73 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,26 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,51; MS (ES+): 420,1 (M+1); MS (ES-): 418,1 (M-1);

Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FNO_4.HCl.H_2O$: C, 63,36; H, 5,32; Cl, 7,48; N, 2,96; Encontrado: C, 63,51; H, 5,38; Cl, 7,79, N, 3,28.

Esquema-384



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**384c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**384a**)

Se preparó el compuesto **384a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**136b**) (594 mg, 2,424 mmol) en DCM (75 mL) usando trifenilfosfina (699 mg, 2,67 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**) (612 mg, 2,91 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 979 mg, 2,67 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**384a**) (703 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,53.

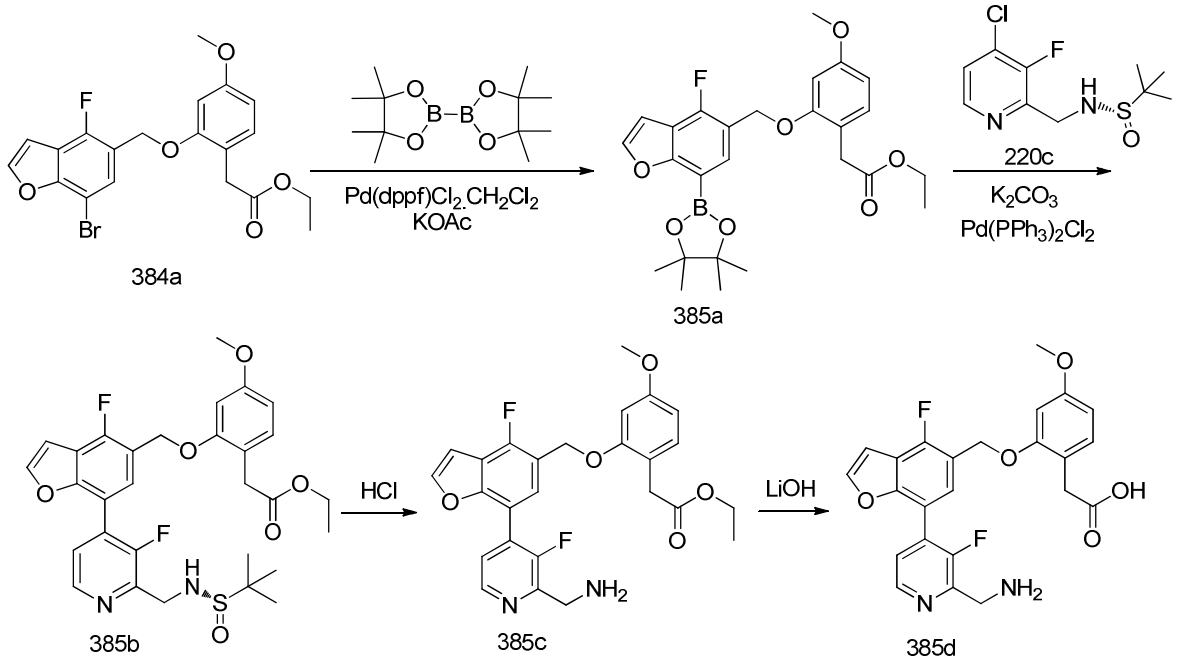
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**384b**)

Se preparó el compuesto **384b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**384a**) (150 mg, 0,343 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (78 mg, 0,515 mmol), K_2CO_3 (142 mg, 1,029 mmol) en agua (0,5 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (36 mg, 0,051 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**384b**) (109 mg, 69 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,86 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -125,43. MS (ES+): 464,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**384c**)

Se preparó el compuesto **384c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**384b**) (105 mg, 0,227 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (38 mg, 0,906 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**384c**) (79 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 8,91 – 8,18 (m, 3H), 8,18 – 8,01 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,52 – 6,34 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -124,69; MS (ES+): 436,1 (M+1); MS (ES-): 434,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FNO_5$.HCl,0,25H_2O: C, 63,03; H, 4,97; Cl, 7,44; N, 2,94; Encontrado: C, 63,25; H, 4,82; Cl, 7,19; N, 2,92.

Esquema-385



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**385d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385a**)

Se preparó el compuesto **385a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**384a**) (250 mg, 0,572 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (218 mg, 0,858 mmol), acetato de potasio (168 mg, 1,715 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (70 mg, 0,086 mmol) en dioxano anhidro (6 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 95 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385a**) (189 mg, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,86.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385b**)

Se preparó el compuesto **385b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385a**) (185 mg, 0,382 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (121 mg, 0,458 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (40 mg, 0,057 mmol) y una solución de K_2CO_3 (158 mg, 1,146 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-15%], 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385b**) (224 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 587,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385c**)

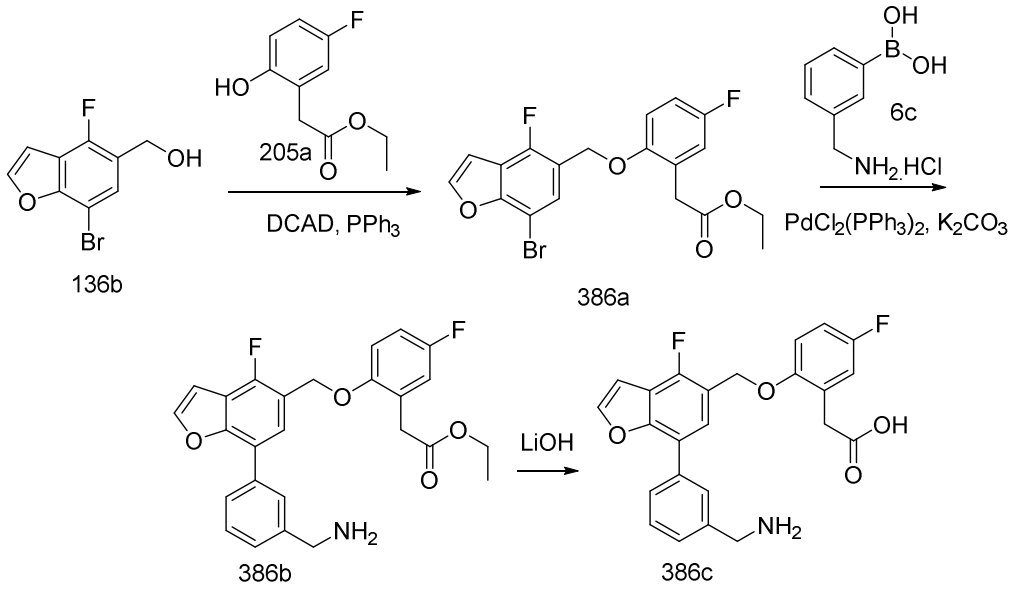
Se preparó el compuesto **385c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385b**) (224 mg, 0,382 mmol) en MeOH (8 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,5 mL, 2,0 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1,5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385c**) (79 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 483,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**385d**)

Se preparó el compuesto **385d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**385c**) (75 mg, 0,155 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno), usando hidróxido de litio hidratado (50 mg, 1,192 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con agua en acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**385d**) (42 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz,

1H), 7,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,45 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,26, -128,47. MS (ES+): 455,1 (M+1); MS(ES-): 453,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{20}F_2N_2O_5$.HCl,2,5H_2O: C, 53,79; H, 4,89; Cl, 6,62; N, 5,23; Encontrado: C, 53,73; H, 4,77; Cl, 6,83; N, 5,37.

Esquema-386



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**386c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386a**)

Se preparó el compuesto **386a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**136b**) (0,98 g, 4,00 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina (1,154 g, 4,40 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**205a**) (0,951 g, 4,80 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,615 g, 4,40 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386a**) (1,65 g, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H),

7,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,58, -124,55.

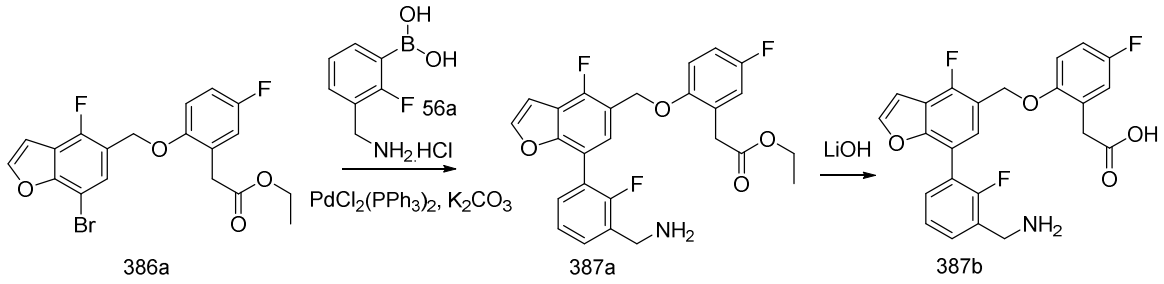
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386b**)

Se preparó el compuesto **386b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386a**) (150 mg, 0,353 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (80 mg, 0,529 mmol), K_2CO_3 (146 mg, 1,058 mmol) en agua (0,5 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (37 mg, 0,053 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386b**) (127 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 6,7, 3,9, 2,1 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 2H), 5,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 3,87 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,74, -125,46. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**386c**)

Se preparó el compuesto **386c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386b**) (123 mg, 0,272 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (60 mg, 1,430 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**386c**) (103 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dq, *J* = 7,3, 3,0, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 2H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 7,08 – 6,96 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -123,66, -124,66; MS (ES+): 424,1 (M+1); MS (ES-): 422,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl.H_2O: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Encontrado: C, 60,08; H, 4,80; Cl, 7,32; N, 2,96.

Esquema-387



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**387b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**387a**)

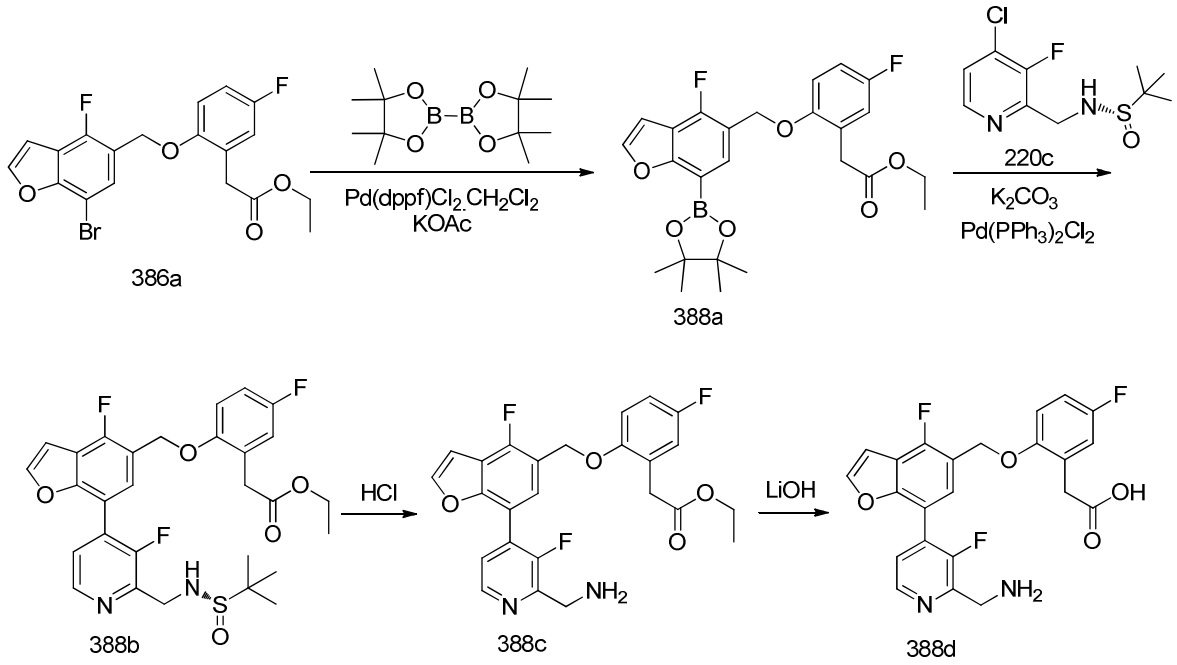
Se preparó el compuesto **387a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386a**) (156 mg, 0,367 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (93 mg, 0,550 mmol), K_2CO_3 (152 mg, 1,101 mmol) en agua (0,5 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (39 mg, 0,055 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**387a**) (153 mg, 89 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 470,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**387b**)

Se preparó el compuesto **387b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**387a**) (153 mg, 0,326 mmol) en MeOH/THF (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (61 mg, 1,454 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**387b**) (57 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15

(d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,48 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,49, -123,53, -123,60; MS(ES+): 442,1 (M+1), MS(ES-): 440,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{18}F_3NO_4$.HCl,0,75H_2O: C, 58,66; H, 4,21; Cl, 7,22; N, 2,85; Encontrado: C, 58,74; H, 4,24; Cl, 7,38; N, 2,97.

Esquema-388



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**388d**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**388a**)

Se preparó el compuesto **388a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386a**) (630 mg, 1,482 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (564 mg, 2,222 mmol), acetato de potasio (436 mg, 4,44 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (181 mg, 0,222 mmol) en dioxano anhidro (12 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 95 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(5-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**388a**) (596 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H),

7,11 (qd, *J* = 4,2, 3,8, 1,7 Hz, 3H), 5,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,95 (q, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,98, -123,68.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**388b**)

Se preparó el compuesto **388b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**388a**) (252 mg, 0,534 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (184 mg, 0,694 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (40 mg, 0,057 mmol) y una solución de K_2CO_3 (221 mg, 1,601 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-15%], 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**388b**) (307 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro, usado en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ES+): 575,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**388c**)

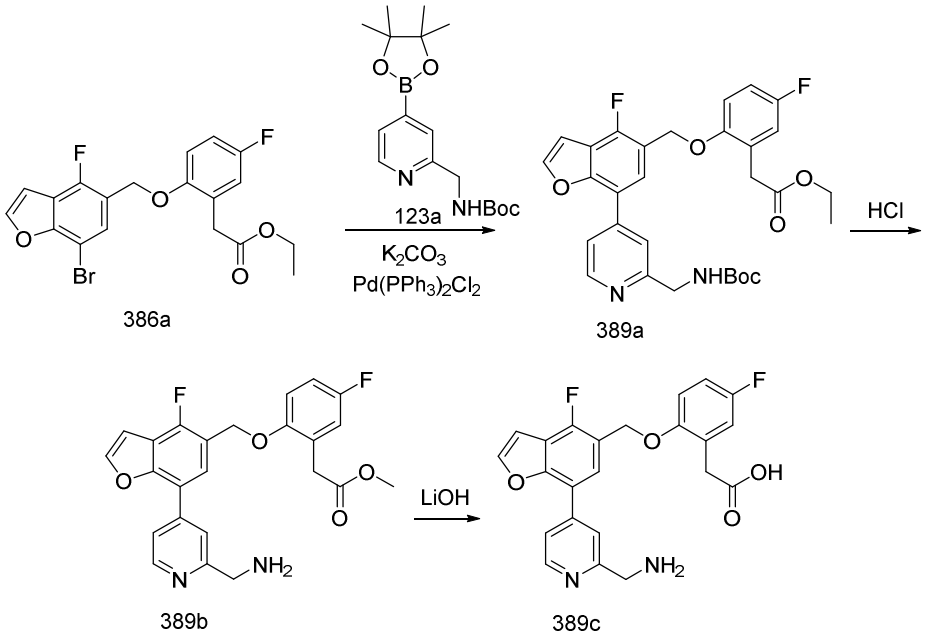
Se preparó el compuesto **388c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**388b**) (307 mg, 0,534 mmol) en MeOH (8 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,6 mL, 2,40 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-100%], una mezcla de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de metilo y etilo (**388c**) como un aceite incoloro. MS (ES+): 471,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**388d**)

Se preparó el compuesto **388d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**388c**) (138 mg, 0,293 mmol) en MeOH (6 mL), usando hidróxido de litio hidratado (71 mg, 1,692 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo

con agua en acetonitrilo (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**388d**) (91 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 8,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,24, -123,56, -128,49; MS (ES+): 443,1 (M+1); MS(ES-): 441,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$.HCl,0,5H_2O: C, 56,62; H, 3,93; Cl, 7,27; N, 5,74; Encontrado: C, 56,53; H, 3,81; Cl, 7,25; N, 5,79.

Esquema-389



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**389c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**389a**)

Se preparó el compuesto **389a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**386a**) (240 mg, 0,564 mmol) en dioxano (5 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de tert-butilo (**123a**) (264 mg, 0,790 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (59 mg, 0,085 mmol) y una solución de K_2CO_3 (234 mg, 1,693 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a

100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**389a**) (288 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES+): 553,2 (M+1).

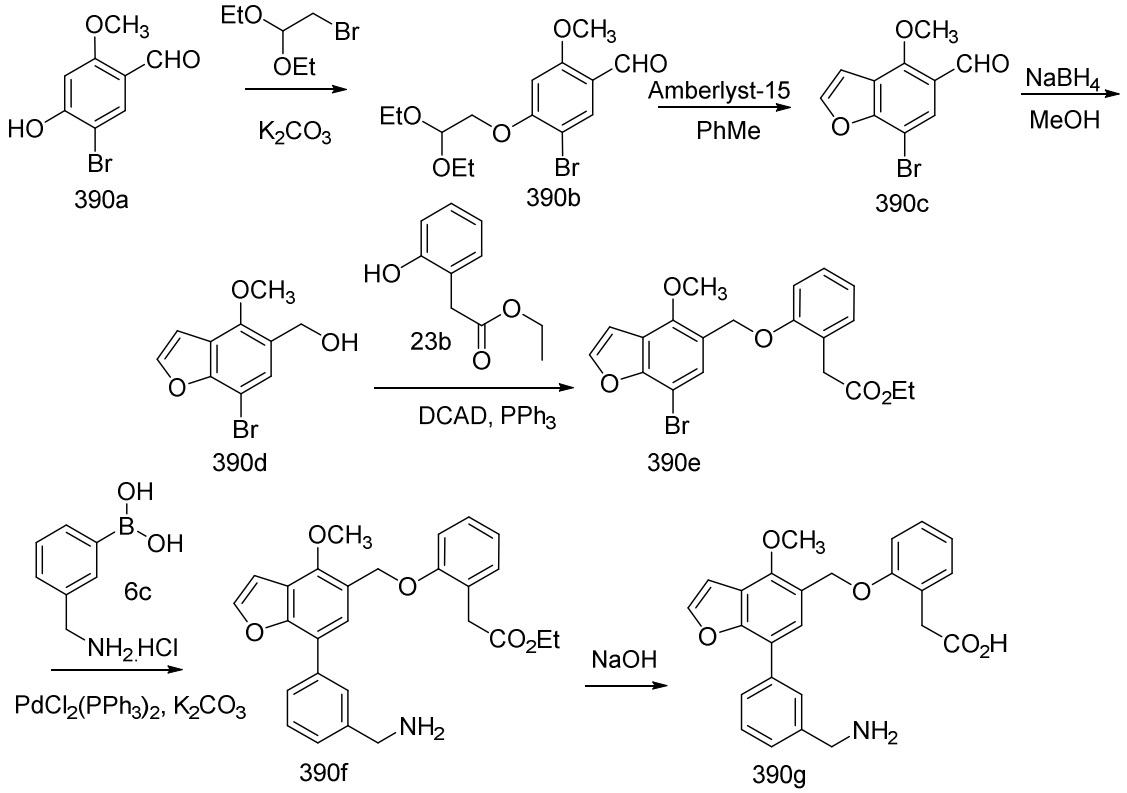
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de metilo (**389b**)

Se preparó el compuesto **389b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**389a**) (288 mg, 0,521 mmol) en MeOH (6 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 1 mL, 4,0 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de metilo (**389b**) (229 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo blancuzco, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ES+): 439,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**389c**)

Se preparó el compuesto **389c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de metilo (**389b**) ((229 mg, 0,506 mmol) en MeOH (6 mL), usando hidróxido de litio hidratado (111 mg, 2,65 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**389c**) (132 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 3H), 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 4,7 Hz, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,34 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,10, -123,60; MS (ES+): 425,1 (M+1); MS(ES-): 423,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,2HCl.H_2O: C, 53,61; H, 4,30; Cl, 13,76; N, 5,44; Encontrado: C, 53,54; H, 4,13; Cl, 13,45; N, 5,43.

Esquema-390



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**390c**)

Paso 1: Preparación de 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**390a**)

El Compuesto **390a** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se informa en el paso 1 del esquema 59 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**469e**) (350 mg, 0,804 mmol) usando bis(pinacolato) de diboro (306 mg, 1,206 mmol), acetato de potasio (237 mg, 2,412 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (66 mg, 0,080 mmol) en dioxano anhidro (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h. Luego del trabajo rutinario y purificación por cromatografía rápida [*flash*] en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano desde 0-5%] esto dio 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**390a**) (326 mg, 84% de rendimiento) como un aceite opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J = 0,7,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H),

1,19 – 1,13 (m, 15H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H);[19]F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,75; MS (ES+): 505,2 (M+Na).

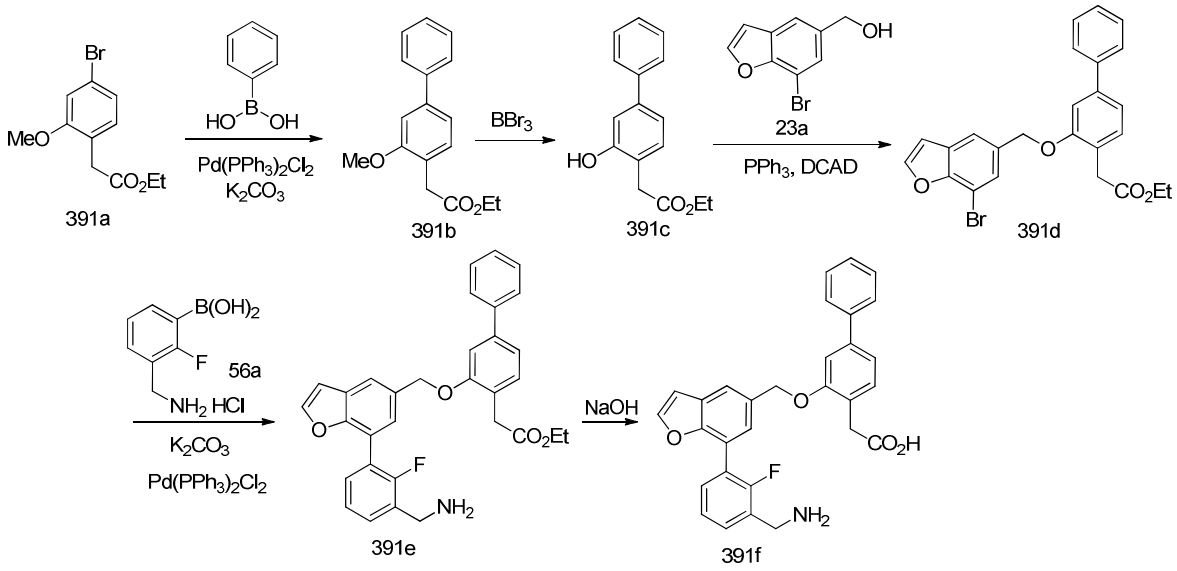
Paso 2: Preparación de (S) 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**390b**)

El Compuesto **390b** se preparó de acuerdo con el procedimiento que se informa en el paso 32 del esquema 123 a partir de 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**390a**) (156 mg, 0,323 mmol) en dioxano (4 ml) usando (+)-(*S*)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**365c**) (88 mg, 0,356 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (23 mg, 0,032 mmol) y una solución de K_2CO_3 (134 mg, 0,970 mmol) en agua (0,3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en baño de aceite. Luego del trabajo rutinario y purificación por cromatografía rápida [*flash*] en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM desde 0-3%] esto dio (S)-2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**390b**) (111 mg, 61% de rendimiento) como un aceite de color anaranjado; MS (ES+): 567,2 (M+1).

Paso 3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**390c**)

El Compuesto **390c** se preparó a partir de (S)-2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**390b**) (111 mg, 0,196 mmol) en THF (4 ml) usando HCl 4 M en dioxano (0,147 ml, 0,588 mmol) y agitando a la temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó una solución de LiOH 2,0 M (0,378 ml, 0,757 mmol) y se agitó a 40 °C durante 16 h. Luego del trabajo rutinario y purificación con una columna de fase reversa [columna C-18, 100 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) desde 0-60%] esto dio ácido 2-(2-((7-(23-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**390c**) (11 mg, 177 % de rendimiento) como un sólido blanco; [1]H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,60 (q, 2H), 1,18 (t, 3H); [19]F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,21; LC, 2,069 min, 98,3%;); MS (ES+): 435,2 (M+1); (ES-): 433,1 (M-1).

Esquema-391



Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**391f**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391b**)

Se preparó el compuesto **391b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetato de etilo (**391a**) (0,95 g, 3,48 mmol; CAS# 1261570-38-0) en dioxano (8 mL) usando ácido fenilborónico (0,467 g, 3,83 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,244 g, 0,348 mmol) y una solución de K_2CO_3 (1,442 g, 10,43 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-5%], 2-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391b**) (0,67 g, 71 % de rendimiento) como un aceite espeso traslúcido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2H), 7,47 (tq, J = 6,8, 0,9 Hz, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,07 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1, 0,8 Hz, 3H); MS (ES+): 293 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391c**)

Se preparó el compuesto **391c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-257 a partir de 2-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391b**)(0,67 g, 2,479 mmol) en diclorometano (10 mL) usando tribromuro de boro (4,96 mL, 4,96 mmol, solución 1M en DCM). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexano), 2-(3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391c**) (0,46 g, 72 % de rendimiento) como un

sólido amarilo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 257 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391d**)

Se preparó el compuesto **391d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (0,448 g, 1,974 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (0,941 g, 3,59 mmol), 2-(3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391c**) (0,46 g, 1,795 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,318 g, 3,59 mmol) en DCM (25 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-10%), 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391d**) (0,69 g, 83 % de rendimiento) como un sólido verde pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487/489 (M+Na).

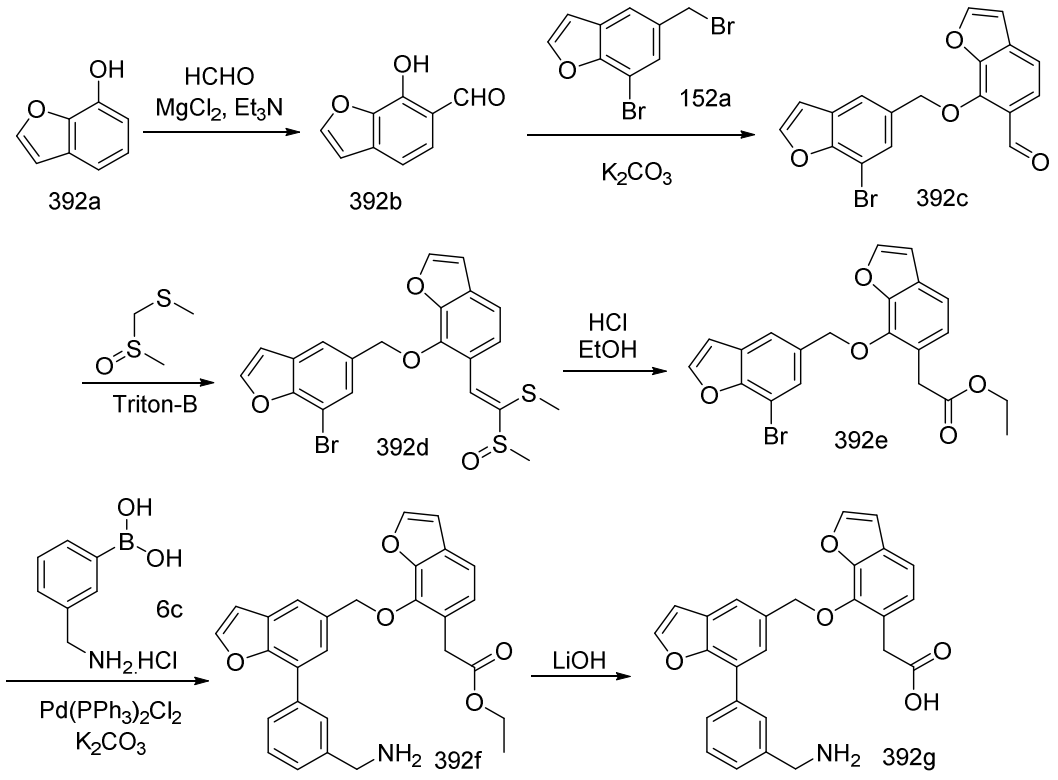
Paso-4: Preparación de 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391e**)

Se preparó el compuesto **391e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391d**) (135 mg, 0,290 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (66 mg, 0,319 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (20 mg, 0,029 mmol) y una solución de K_2CO_3 (120 mg, 0,870 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM entre 0-5%], 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391e**) (65 mg) como un aceite amarillo pálido traslúcido; MS (ES+): 510 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**391f**)

Se preparó el compuesto **391f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391e**) (65 mg, del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de hidróxido de sodio (23 mg, 0,58 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**391f**) (50 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 4H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 482 (M+1), (ES-): 480 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{24}FNO_4$•HCl•2H_2O: C, 65,04; H, 5,28; Cl, 6,40; N, 2,53: Encontrado: C, 65,04; H, 5,00; Cl, 6,74; N, 2,61.

Esquema-392



Preparación de ácido 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acético (**392g**)

Paso-1: Preparación de 7-hidroxibenzofuran-6-carbaldehído (**392b**)

Se preparó el compuesto **392b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-266 a partir de benzofuran-7-ol (**392a**) (500 mg, 3,73 mmol; CAS# 4790-81-2) usando $MgCl_2$ (532 mg, 5,59 mmol), Et_3N (1,975 mL, 14,17 mmol), paraformaldehído (2,239 g, 74,6 mmol) en MeCN anhidro (25 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 7-hidroxibenzofuran-6-carbaldehído (**392b**) (133 mg , 22,00 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 10,27 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

Paso-2: Preparación de 7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-carbaldehído (**392c**)

Se preparó el compuesto **392c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (125 mg, 0,771 mmol) usando 7-hidroxibenzofuran-6-carbaldehído (**392b**) (224 mg, 0,771 mmol) y K_2CO_3 (320 mg, 2,313 mmol) en DMF (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con EtOAc en hexano), 7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-carbaldehído (**392c**) (255 mg, 89 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 2H), 5,72 (s, 2H).

Paso-3: Preparación de (E)-7-bromo-5-(((6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-7-il)oxi)metil)benzofurano (**392d**)

Se preparó el compuesto **392d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-carbaldehído (**392c**) (250 mg, 0,674 mmol) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (134 mg, 1,078 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (0,153 mL, 0,337 mmol) en THF (10 mL) y calentando a 70°C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-EtOAc al 40 % en hexano), (E)-7-bromo-5-(((6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-7-il)oxi)metil)benzofurano (**392d**) (322 mg, 100 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; MS (ES+): 477,0, 479,9 (M, M+2).

Paso-4: Preparación de 2-(7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetato de etilo (**392e**)

Se preparó el compuesto **392e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de (E)-7-bromo-5-(((6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)benzofuran-7-il)oxi)metil)benzofurano (**392d**) (322 mg, 0,674 mmol) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,674 mL, 2,70 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetato de etilo (**392e**) (135 mg, 47 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetato de etilo (**392f**)

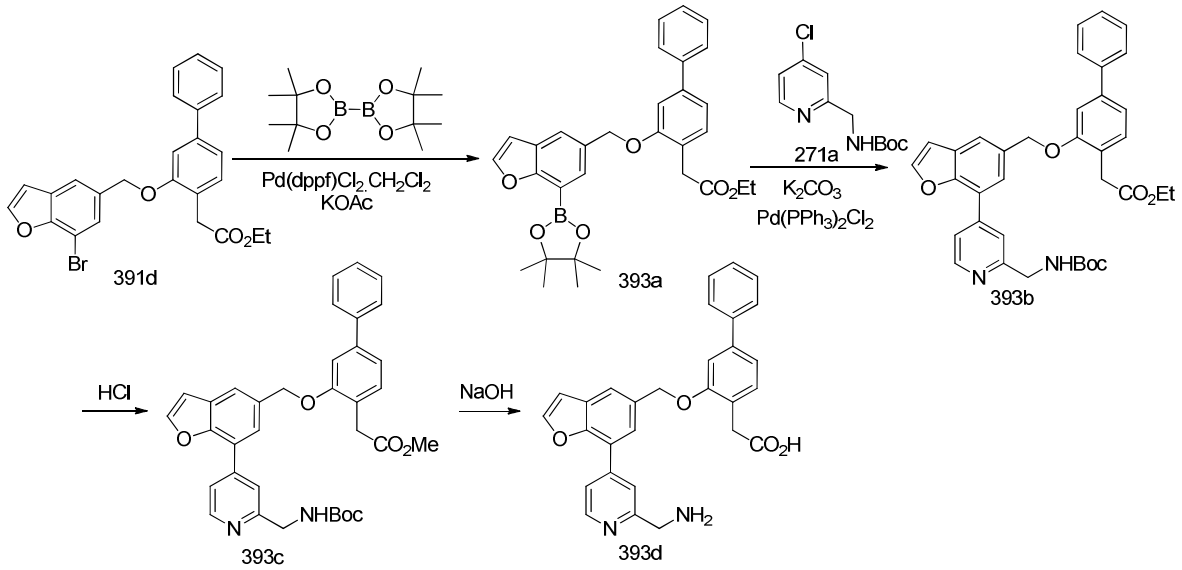
Se preparó el compuesto **392f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(7-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetato de etilo (**392e**) (125 mg, 0,291 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (68 mg, 0,364 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (31 mg, 0,044 mmol) y K_2CO_3 (121 mg, 0,894 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 12 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%), 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetato de etilo (**392f**) (70 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 9,1, 1,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H; MS (ES+): 456,1 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acético (**392g**)

Se preparó el compuesto **392g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acetato de etilo (**392f**) (68 mg, 0,149 mmol) en THF (10 mL), MeOH (2 mL), usando una solución de hidróxido de litio (14 mg, 0,597 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo

con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal clorhidrato de ácido 2-(7-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)benzofuran-6-il)acético (**392g**) (52 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 – 7,87 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); MS (ES+): 428,10 (M+1), (ES-): 426,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{21}NO_5$.HCl,1,25H_2O: C, 64,20; H, 5,08; Cl, 7,29; N, 2,88; Encontrado: C, 64,27; H, 5,17; Cl, 7,35; N, 2,89.

Esquema-393



Preparación de ácido 2-(3-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**393d**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**393a**)

Se preparó el compuesto **393a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**391d**) (328 mg, 0,705 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (268 mg, 1,057 mmol), acetato de potasio (208 mg, 2,115 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (58 mg, 0,070 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-10%], 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo

(**393a**) (331 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 3H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 535 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(3-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**393b**)

Se preparó el compuesto **393b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**393a**) (145 mg, 0,283 mmol) en dioxano (4 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (**271a**) (76 mg, 0,311 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (20 mg, 0,028 mmol) y una solución de K_2CO_3 (117 mg, 0,849 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexano], 2-(3-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**393b**) (35 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 593 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(3-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**393c**)

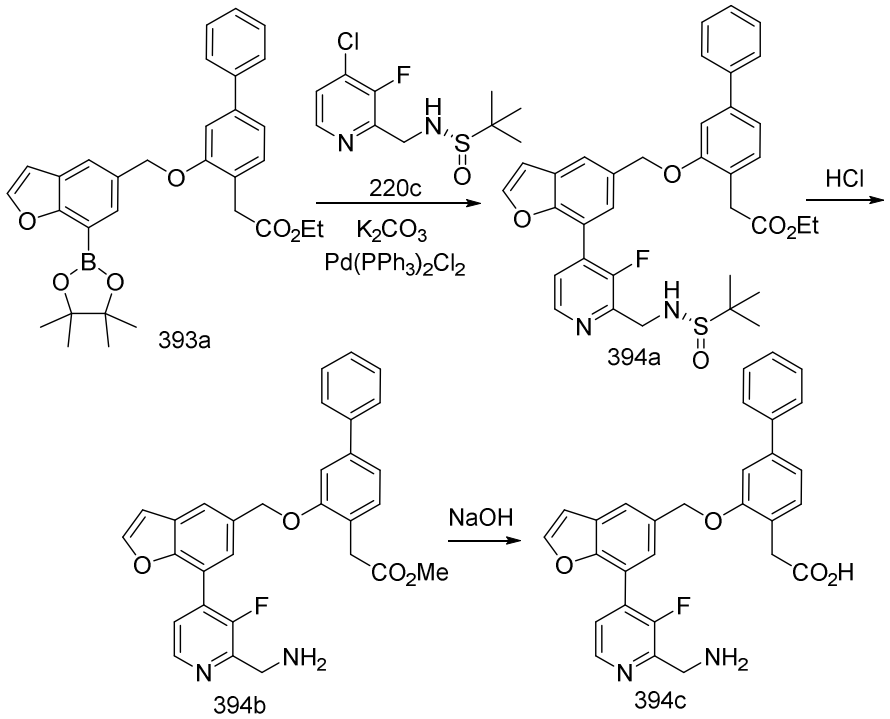
Se preparó el compuesto **393c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(3-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**393b**) (35 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 1,415 mL, 5,66 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**393c**); MS (ES+): 479 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(3-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**393d**)

Se preparó el compuesto **393d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(3-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**393c**) (del paso-3 precedente) en MeOH (3 mL), usando NaOH (34,0 mg, 0,849 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con 0-60% de

MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**393d**) (10 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 - 8,32 (m, 3H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,46 (dt, J = 8,4, 6,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 3,65 (s, 2H); MS (ES+): 465 (M+1), 463 (M-1).

Esquema-394



Preparación de ácido 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**394c**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-(3-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**394a**)

Se preparó el compuesto **394a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(3-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**393a**) (202 mg, 0,394 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (115 mg, 0,434 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (28 mg, 0,039 mmol) y una solución de K_2CO_3 (163 mg, 1,183 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera

de argón calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0-4% de MeOH en DCM], (S)- 2-(3-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**394a**) (100 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+) 615 (M+1).

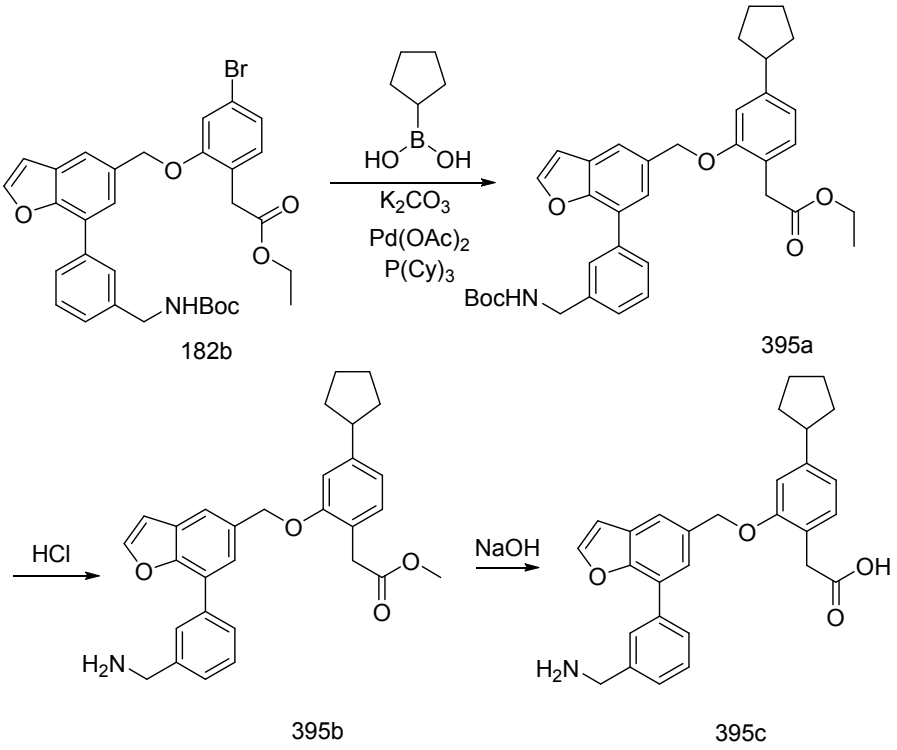
Paso-2: Preparación de 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**394b**)

Se preparó el compuesto **394b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (S)- 2-(3-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de etilo (**394a**) (100 mg, del paso-1 precedente) en MeOH (4 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 1,971 mL, 7,88 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**394b**); MS (ES+): 497 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**394c**)

Se preparó el compuesto **394c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**394b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), usando NaOH (47 mg, 1,183 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**394c**) (60 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,39 (m, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 3H), 7,47 (dt, J = 8,3, 6,6 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,40 (h, J = 4,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+) 483 (M+1), 481 (M-1); Análisis calculado para $C_{29}H_{23}FN_2O_4$•1,15HCl•H_2O: C, 64,21; H, 4,86; Cl, 7,52; N, 5,16; Encontrado: C, 64,34; H, 4,85; Cl, 7,40; N, 5,18.

Esquema-395



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acético (**395c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetato de etilo (**395a**)

Se preparó el compuesto **395a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**182b**) (202 mg, 0,394 mmol) en PhMe (10 mL) usando ácido ciclopentilborónico (84 mg, 0,740 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8,31 mg, 0,037 mmol), $P(Cy)_3$ (20,76 mg, 0,074 mmol) y una solución de K_2CO_3 (169 mg, 1,221 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0-15% de EtOAc en hexano], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetato de etilo (**395a**) (57 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+): 606 (M+Na).

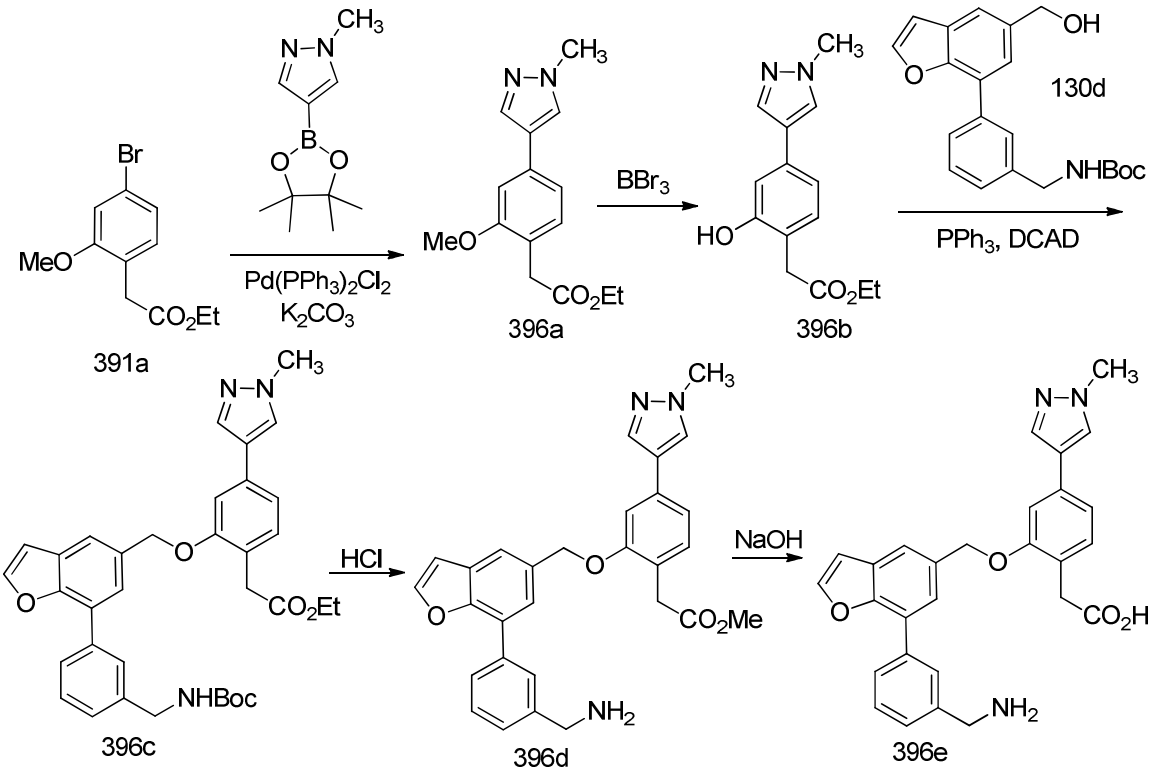
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetato de metilo (**395b**)

Se preparó el compuesto **395b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetato de etilo (**395a**) (57 mg, del paso-1 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,463 mL, 1,850 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetato de metilo (**395b**); MS (ES+) 470 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acético (**395c**)

Se preparó el compuesto **395c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acetato de metilo (**395b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), usando NaOH (44 mg, 1,11 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-ciclopentilfenil)acético (**395c**) (20 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,94 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,75 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 2H), 1,69 – 1,49 (m, 4H); MS (ES+): 456 (M+1), 454 (M-1).

Esquema-396



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acético (**396e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396a**)

Se preparó el compuesto **396a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetato de etilo (**391a**) (406 mg, 1,486 mmol) en dioxano (8 mL) usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (340 mg, 1,634 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (104 mg, 0,149 mmol) y una solución de K_2CO_3 (616 mg, 4,46 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-40%], 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396a**) (250 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 3H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 275 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396b**)

Se preparó el compuesto **396b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-257 a partir de 2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396a**)

(243 mg, 0,886 mmol) en diclorometano (10 mL) usando tribromuro de boro (1,772 mL, 1,772 mmol, solución 1M en DCM). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-50%), 2-(2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396b**) (81 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 261 (M+1), (ES-): 259 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396c**)

Se preparó el compuesto **396c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (121 mg, 0,342 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (163 mg, 0,622 mmol), 2-(2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396b**) (81 mg, 0,311 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 229 mg, 0,622 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396c**) (138 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+) 596 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de metilo (**396d**)

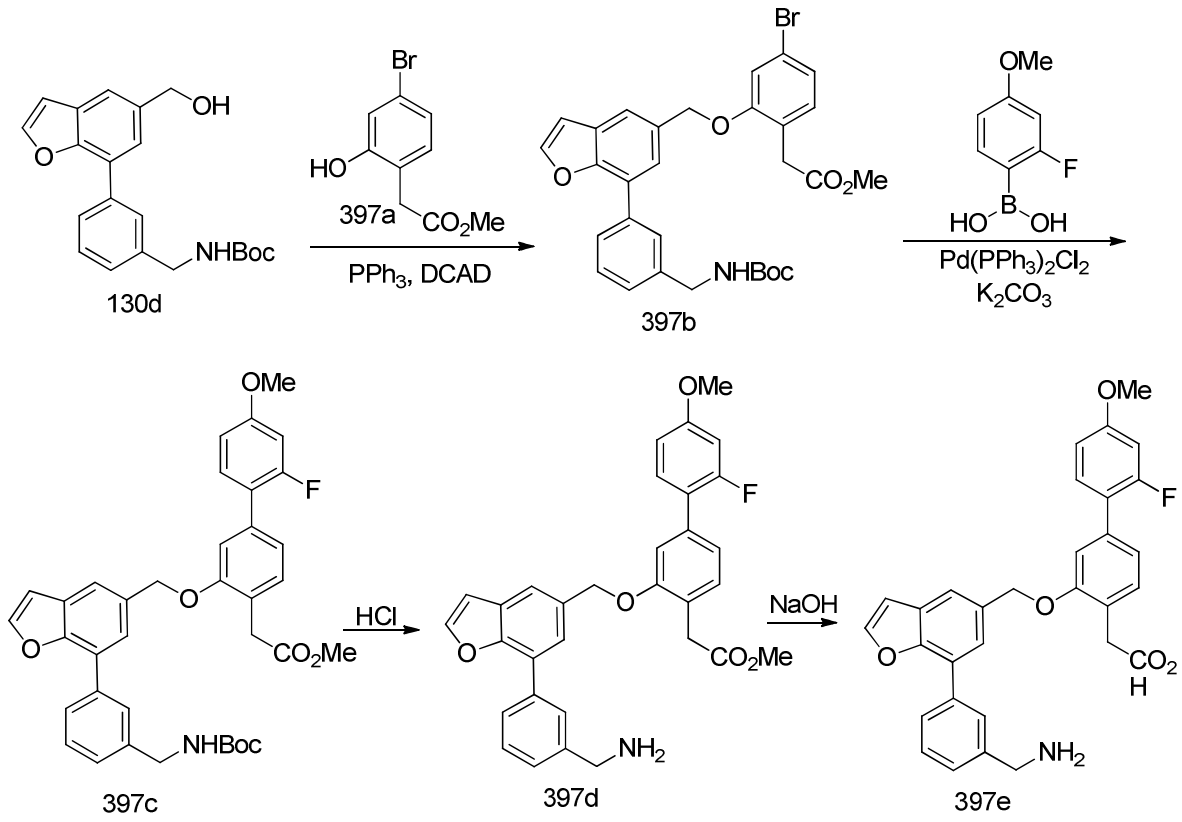
Se preparó el compuesto **396d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de etilo (**396c**) (138 mg, del paso-3 precedente) en MeOH (4 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,778 mL, 3,11 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de metilo (**396d**); MS (ES+): 482 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acético (**396e**)

Se preparó el compuesto **396e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato de metilo (**396d**) (del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL), usando

una solución de hidróxido de sodio (25 mg, 0,622 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)acético (**396e**) (80 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,22 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 2H); MS (ES+): 468 (M+1), 466 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{25}N_3O_4$,1,5HCl,3H_2O: C, 58,36; H, 5,68; Cl, 9,23; N, 7,29; Encontrado: C, 58,20; H, 5,48; Cl, 9,32; N, 7,26.

Esquema-397



Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**397e**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**397b**)

Se preparó el compuesto **397b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (0,920 g, 2,60 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (1,241 g, 4,73 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de metilo (**397a**) (0,58 g, 2,367 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,738 g, 4,73 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-20%), 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**397b**) (1,08 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 3H), 7,58 - 7,43 (m, 3H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); MS (ES+): 602/604 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**397c**)

Se preparó el compuesto **397c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**397b**) (200 mg, 0,345 mmol) en dioxano (4 mL) usando ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (59 mg, 0,345 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (24 mg, 0,034 mmol) y una solución de K_2CO_3 (143 mg, 1,034 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-20%), 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**397c**) (120 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+) 648 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**397d**)

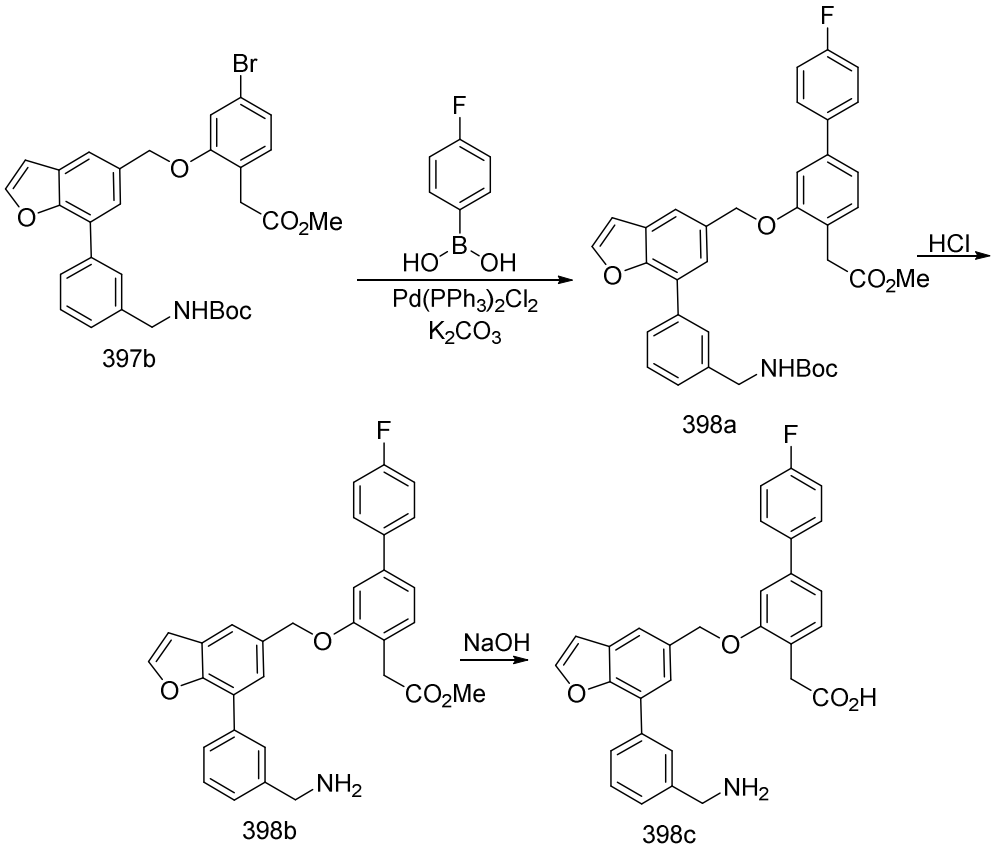
Se preparó el compuesto **397d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**397c**) (120 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,861 mL, 3,45 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-((7-(3-

(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**397d**); MS (ES+): 526 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**397e**)

Se preparó el compuesto **397e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**397d**) (del paso-3 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de hidróxido de sodio (41 mg, 1,034 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**397e**) (76 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,3, 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 512 (M+1), 511 (M-1); Análisis calculado para $C_{31}H_{26}FNO_5$•HCl•1,25H_2O: C, 65,26; H, 5,21; Cl, 6,21; N, 2,46; Encontrado: C, 65,26; H, 5,03; Cl: 6,19; N, 2,62.

Esquema-398



Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**398c**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**398a**)

Se preparó el compuesto **398a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**397b**) (193 mg, 0,332 mmol) en dioxano (4 mL) usando ácido 4-fluorofenilborónico (56 mg, 0,399 mmol; CAS# 1765-93-1), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (23 mg, 0,033 mmol) y una solución de K_2CO_3 (138 mg, 0,997 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12g, eluyendo con acetato de etilo en hexano entre 0-20%), 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**398a**) (140 mg) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 618 (M+Na).

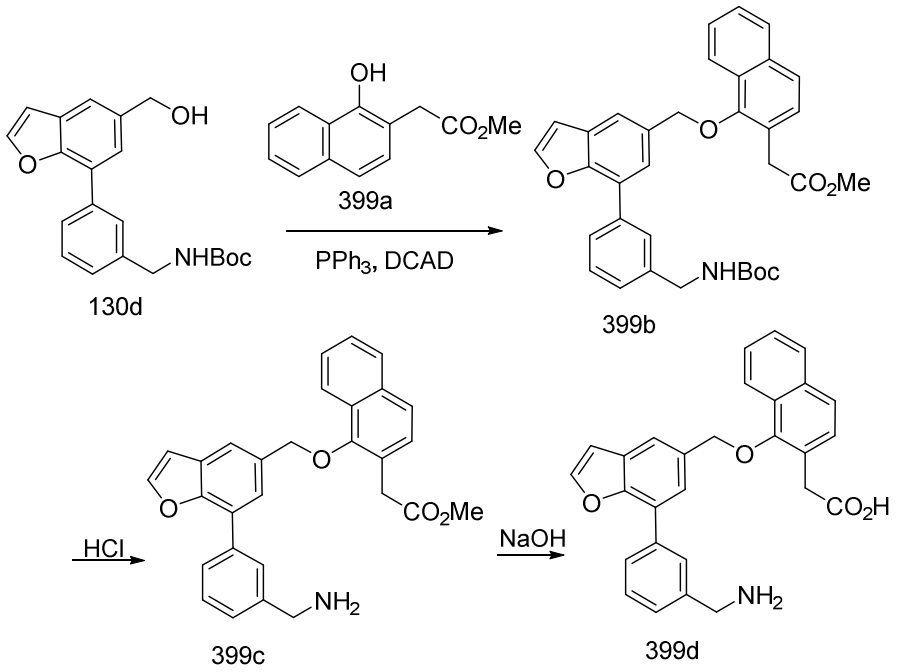
Paso-2: Preparación de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**398b**)

Se preparó el compuesto **398b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**398a**) (140 mg, del paso-1 precedente) en MeOH (4 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,831 mL, 3,32 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**398b**); MS (ES+): 496 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**398c**)

Se preparó el compuesto **398c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetato de metilo (**398b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de hidróxido de sodio (40 mg, 0,997 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acético (**398c**) (41 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,63 (s, 2H). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ -115,49; MS (ES+): 482 (M+1), 480 (M-1); Análisis calculado para $C_{30}H_{24}FNO_4 \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 67,23; H, 5,08; Cl, 6,61; N, 2,61; Encontrado: C, 66,94; H, 4,91; Cl, 7,09; N, 2,69.

Esquema-399



Preparación de ácido 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acético (**399d**)

Paso-1: Preparación de 2-(1-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**399b**)

Se preparó el compuesto **399b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (426 mg, 1,206 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (431 mg, 1,644 mmol), 2-(1-hidroxinaftalen-2-il)acetato de metilo (**399a**) (237 mg, 1,096 mmol; CAS# 888739-82-0) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 604 mg, 1,644 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-20%), 2-(1-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**399b**) (75 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+) 574 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**399c**)

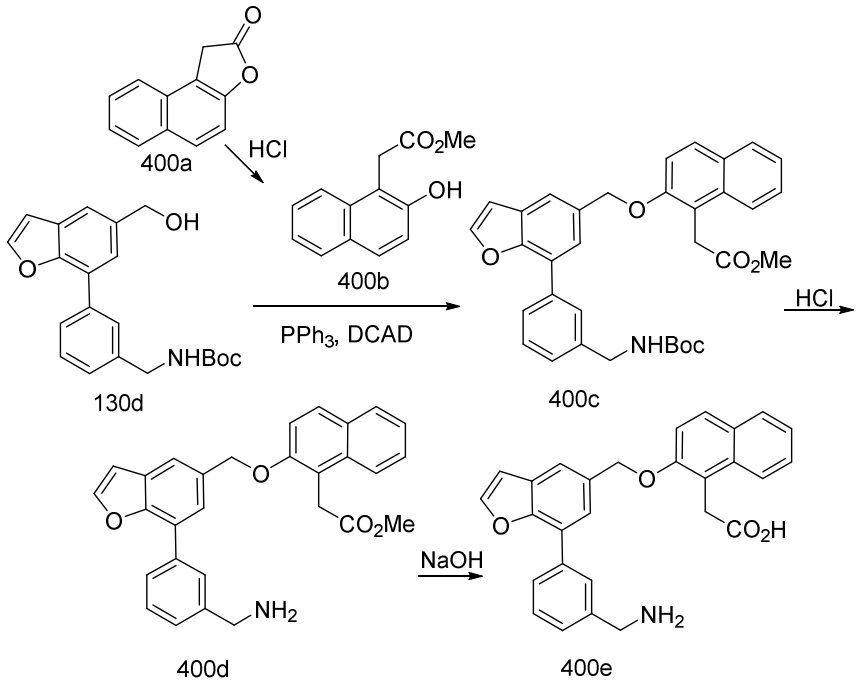
Se preparó el compuesto **399c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(1-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**399b**) (75 mg, del paso-1 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 1,096 mL, 4,38 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h.

Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**399c**); MS (ES+): 452 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acético (**399d**)

Se preparó el compuesto **399d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**399c**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de hidróxido de sodio (132 mg, 3,29 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acético (**399d**) (18 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 - 8,07 (m, 2H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 3H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,51 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,84 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1).

Esquema-400



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acético (**400e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-hidroxinaftalen-1-il)acetato de metilo (**400b**)

Se preparó el compuesto **400b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de nafto[2,1-b]furan-2(1H)-ona (**400a**) (170 mg, 0,923 mmol; CAS# 4352-63-0) en MeOH (10 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 2,307 mL, 9,23 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-hidroxinaftalen-1-il)acetato de metilo (**400b**) (200 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82 (s, 1H), 7,78 (td, J = 7,2, 6,6, 1,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,0, 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetato de metilo (**400c**)

Se preparó el compuesto **400c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (345 mg, 0,977 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (349 mg, 1,332 mmol) 2-(2-hidroxinaftalen-1-il)acetato de metilo (**400b**) (192 mg, 0,888 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 489 mg, 1,332 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-20%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetato de metilo (**400c**) como un aceite incoloro; MS (ES+) 574 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetato de metilo (**400d**)

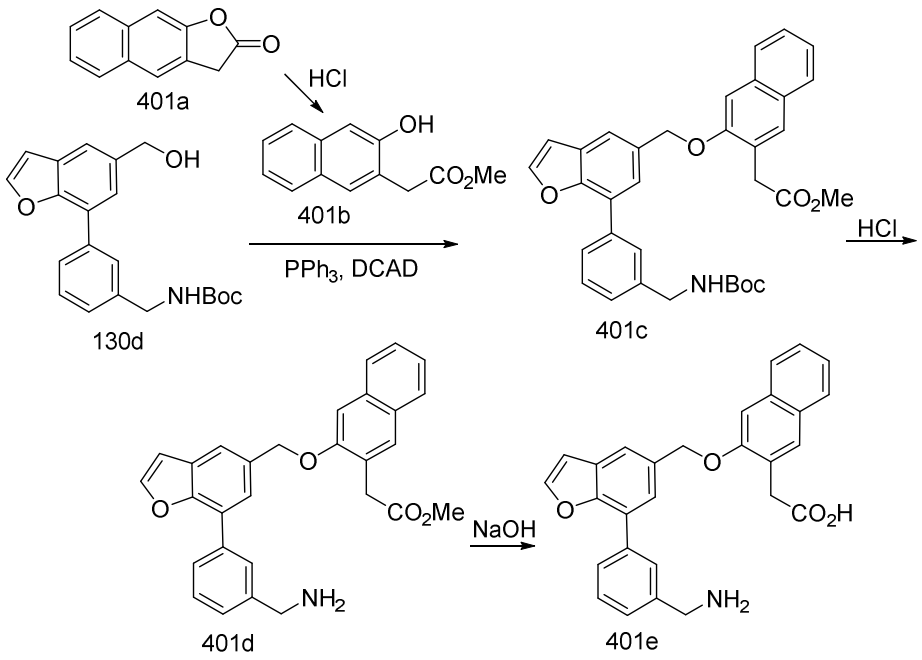
Se preparó el compuesto **400d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetato de metilo (**400c**) (del paso-2 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 1,110 mL, 4,44 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetato de metilo (**400d**); MS (ES+) 452 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acético (**400e**)

Se preparó el compuesto **400e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acetato de metilo (**400d**) (del paso-3 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de hidróxido de sodio (107 mg, 2,66 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en

agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-1-il)acético (**400e**) (53 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,84 (m, 4H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,37 (ddd, J = 8,0, 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,08 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{23}NO_4$•HCl•1,25H_2O: C, 67,74; H, 5,38; Cl, 7,14; N, 2,82; Encontrado: C, 67,54; H, 5,31; Cl, 7,20; N, 2,93.

Esquema-401



Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acético (**401e**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetato de metilo (**401b**)

Se preparó el compuesto **401b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de nafto[2,3-b]furan-2(3H)-ona (**401a**) (100 mg, 0,543 mmol; CAS# 4420-43-3) en MeOH (10 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 1,357 mL, 5,43 mmol) y agitando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetato de metilo (**401b**) (114 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido magenta. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 3H), 7,36 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,1, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**401c**)

Se preparó el compuesto **401c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**130d**) (205 mg, 0,580 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (207 mg, 0,791 mmol), 2-(3-hidroxinaftalen-2-il)acetato de metilo (**401b**) (114 mg, 0,527 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 290 mg, 0,791 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-20%), 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**401c**) (108 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+) 574 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**401d**)

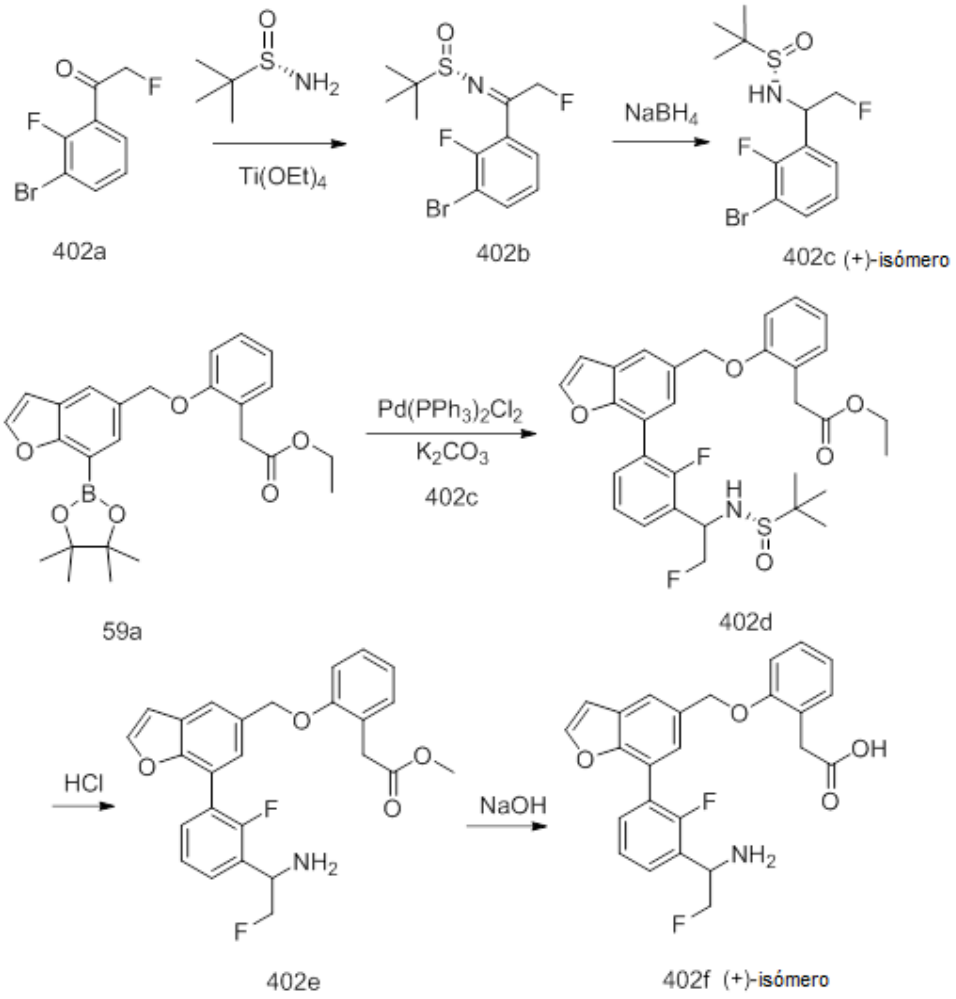
Se preparó el compuesto **401d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(3-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**401c**) (108 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,659 mL, 2,64 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**401d**); MS (ES+) 452 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acético (**401e**)

Se preparó el compuesto **401e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acetato de metilo (**401d**) (del paso-3 precedente) en MeOH (3 mL), usando una solución de hidróxido de sodio (63 mg, 1,582 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)naftalen-2-il)acético (**401e**) (49 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (ddd, J = 8,0, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); Análisis calculado para

$C_{28}H_{23}NO_4$.HCl,1,5H_2O: C, 67,13; H, 5,43; Cl, 7,08; N, 2,80; Encontrado: C, 67,24; H, 5,24; Cl, 7,18; N, 2,90.

Esquema-402



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**402f**)

Paso-1: Preparación de (S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**402b**)

Se preparó el compuesto **402b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-258 a partir de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetanona (**402a**) (250 mg, 1,064 mmol; CAS# 1646556-83-3; preparada de acuerdo con el método informado por Belanger, David B. et al; en la Solicitud PCT Internacional 2015009977, 22 de enero de 2015) y (S)-2-

metilpropan-2-sulfinamida (258 mg, 2,127 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) usando tetraetoxititanio (728 mg, 3,19 mmol) y calentando a 65 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 hasta 10%), (S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**402b**) (80 mg) como un aceite amarillo; MS (ES+): 360/362 (M+Na).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**402c**)

Se preparó el compuesto **402c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-258 a partir de (S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**402b**) (80 mg, del paso-1 precedente) en tetrahidrofurano (5 mL) usando borohidruro de sodio (80 mg, 2,127 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 hasta 40%), (+)-(S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**402c**) (53 mg, 15 % de rendimiento) como un aceite anaranjado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (ddt, J = 8,2, 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dtd, J = 15,9, 7,2, 6,5, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (tt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 58,3, 8,1 Hz, 1H), 4,94 - 4,77 (m, 1H), 4,77 - 4,41 (m, 2H), 1,10 (d, J = 5,4 Hz, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,79, -218,57; MS (ES+) 340/342 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +24 (c = 0,025, MeOH)

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**402d**)

Se preparó el compuesto **402d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (75 mg, 0,171 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**402c**) (53 mg, 0,156 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11 mg, 0,016 mmol) y una solución de K_2CO_3 (65 mg, 0,467 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**402d**) (53 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+): 570 (M+1).

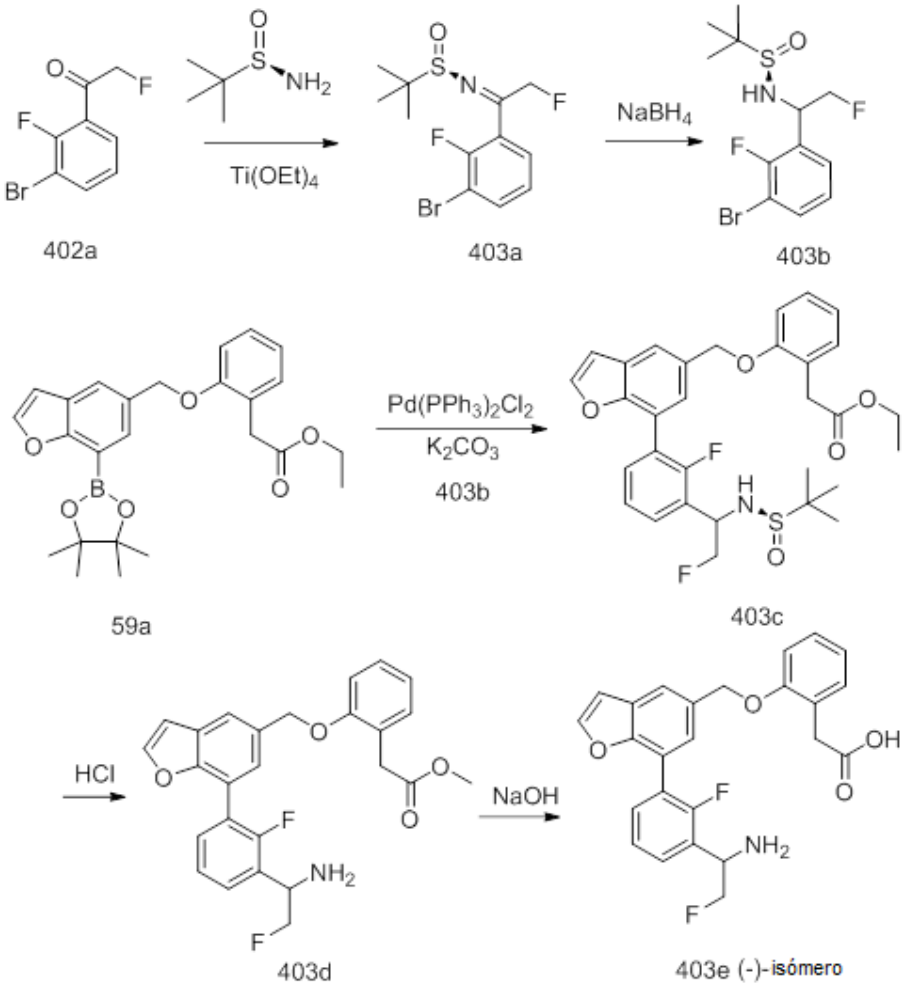
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**402e**)

Se preparó el compuesto **402e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**402d**) (53 mg, del paso-3 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,389 mL, 1,558 mmol) y calentando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**402e**); MS (ES+) 452 (M+1);

Paso-5: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**402f**)

Se preparó el compuesto **402f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**402e**) (del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL) usando una solución de NaOH (18,69 mg, 0,467 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**402f**) (31 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,07 - 4,89 (m, 2H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_2NO_4$•1,15HCl•2H_2O: C, 58,26; H, 5,11; Cl, 7,91; N, 2,72; Encontrado: C, 58,52; H, 4,85; Cl, 7,76; N, 2,73; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +3,02 (c = 0,265, MeOH).

Esquema-403



Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**403e**)

Paso-1: Preparación de (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**403a**)

Se preparó el compuesto **403a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-258 a partir de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetanona (**402a**) (729 mg, 3,10 mmol; CAS# 1646556-83-3; preparada de acuerdo con el método informado por Belanger, David B. et al; en la Solicitud PCT Internacional 2015009977, 22 de enero de 2015) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (752 mg, 6,20 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) usando tetraetoxititanio (2123 mg, 9,31 mmol) y calentando a 65 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 hasta 10%), (R)-N-(1-(3-bromo-2-

fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**403a**) como un aceite amarillo; MS (ES+): 360/362 (M+Na).

Paso-2: Preparación de (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**403b**)

Se preparó el compuesto **403b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-258 a partir de (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**403a**) (del paso-1 precedente) en tetrahidrofurano (15 mL) usando borohidruro de sodio (235 mg, 6,20 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 hasta 40%), (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**403b**) (202 mg, 19 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (ddt, J = 8,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dddd, J = 15,8, 8,3, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (tdd, J = 7,8, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 58,4, 8,0 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 4,77 - 4,40 (m, 2H), 1,10 (dd, J = 5,5, 0,7 Hz, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,78, -218,58; MS (ES+): 340/342 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**403c**)

Se preparó el compuesto **403c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59a**) (130 mg, 0,297 mmol) en dioxano (4 mL) usando (R)-N-(1-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**403b**) (92 mg, 0,270 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (19 mg, 0,027 mmol) y una solución de K_2CO_3 (112 mg, 0,811 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**403c**) (103 mg) como un aceite incoloro; MS (ES+) 592 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**403d**)

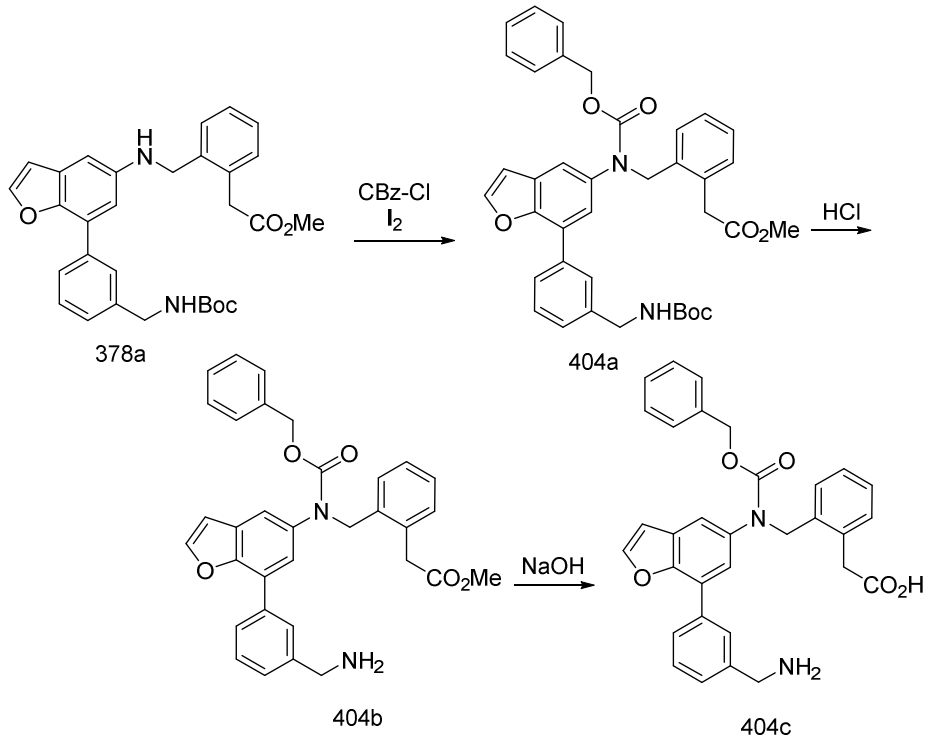
Se preparó el compuesto **403d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**403c**) (103 mg, del paso-3 precedente) en MeOH (5 mL) usando HCl (4 M en 1,4- dioxano, 0,676 mL, 2,70 mmol) y

calentando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**403d**); MS (ES+) 452 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**403e**)

Se preparó el compuesto **403e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**403d**) (del paso-4 precedente) en MeOH (3 mL) usando una solución de NaOH (32 mg, 0,811 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), ácido (-)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**403e**) (73 mg, 62 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dtd, J = 12,4, 7,5, 1,7 Hz, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,09 - 4,87 (m, 2H), 4,86 - 4,71 (m, 1H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,21, -223,44; MS (ES+): 438 (M+1), (ES-): 436 (M-1); análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_2NO_4$•HCl•1,75H_2O: C, 59,41; H, 5,09; Cl, 7,01; N, 2,77; Encontrado: C, 59,46; H, 4,93; Cl, 7,12; N, 2,76; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -1,724 (c = 0,58, MeOH).

Esquema-404



Preparación de ácido 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acético (**404c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((((benciloxi)carbonil)(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**404a**)

A una solución de 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**378a**) (320 mgs, 0,64 mmol) en DCM (10 mL) se agregó CBz-Cl en PhMe 30% (0,757 mL, 1,279 mmol) y iodo (3,24 mg, 0,013 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado (25 mL), H_2O (25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(2-((((benciloxi)carbonil)(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**404a**) (175 mg) como un aceite incoloro.

Paso-2: Preparación de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**404b**)

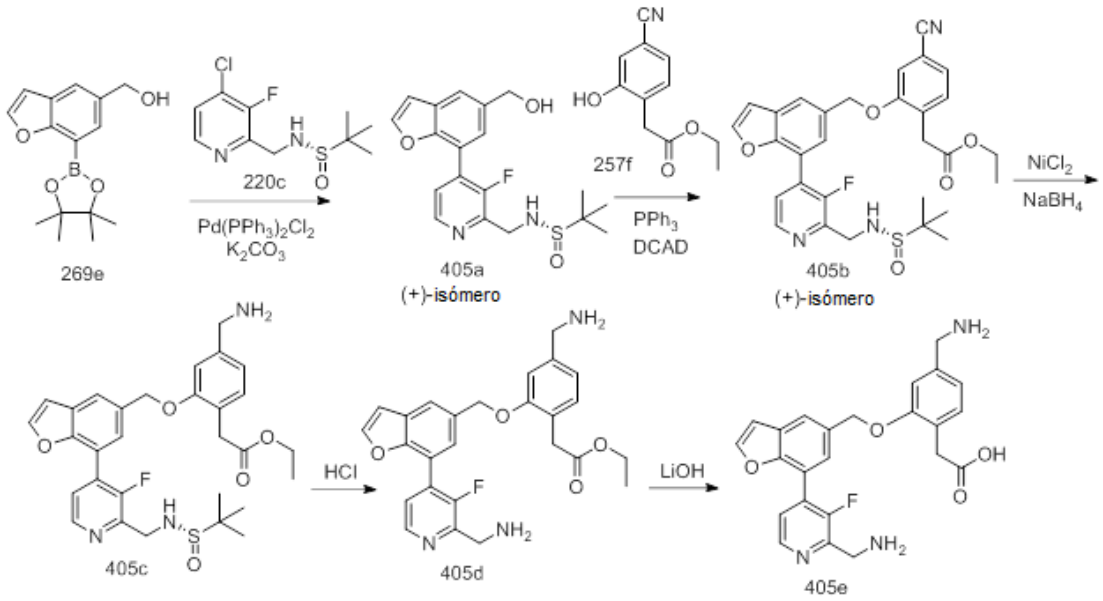
Se preparó el compuesto **404b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((((benciloxi)carbonil)(7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**404a**) (175 mg, del paso-1 precedente) en metanol (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,160 mL,

0,639 mmol) y agitando a 40 °C durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**404b**).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acético (**404c**)

Se preparó el compuesto **404c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acetato de metilo (**404b**) (del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL), agua (1 mL) usando NaOH (26 mg, 0,639 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C18, 100 g, 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-(((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)((benciloxi)carbonil)amino)metil)fenil)acético (**404c**) (85 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS (ES+): 521 (M+1), 519 (M-1).

Esquema-405



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**405e**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**405a**)

Se preparó el compuesto **405a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (2,5 g, 9,12 mmol) en dioxano (50 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (2,90 g, 10,94 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,960 g, 1,368 mmol) y una solución de K_2CO_3 (3,78 g, 27,4 mmol) en agua (6 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 11,5 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos (1:0 hasta 1:2)], (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**405a**) (1,51 g, 44%) como un sólido amarillo: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,85 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +35,56 (c = 0,315, MeOH)

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405b**)

Se preparó el compuesto **405b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**405a**) (440 mg, 1,170 mmol) en DCM (12 mL) usando trifenilfosfina (460 mg, 1,754 mmol), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (240 mg, 1,170 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 644 mg, 1,754 mmol) en DCM (12 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos (1:0 hasta 1:1)], (+)-(S)- 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405b**)

(594 mg, 90%) como una goma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,11

(s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 564,20 (M + 1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +25,12 (c = 0,43, MeOH)

Paso-3: Preparación de (S)- 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405c**)

Se preparó el compuesto **405c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de (+)-(S)- 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405b**) (500 mg, 0,887 mmol) en metanol (25 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (52,7 mg, 0,222 mmol) y borohidruro de sodio (201 mg, 5,32 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,192 mL, 1,774 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/DMA80 (1:0 hasta 0:1)], (S)- 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405c**) (124 mg, 25%). MS (ES+): 568,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405d**)

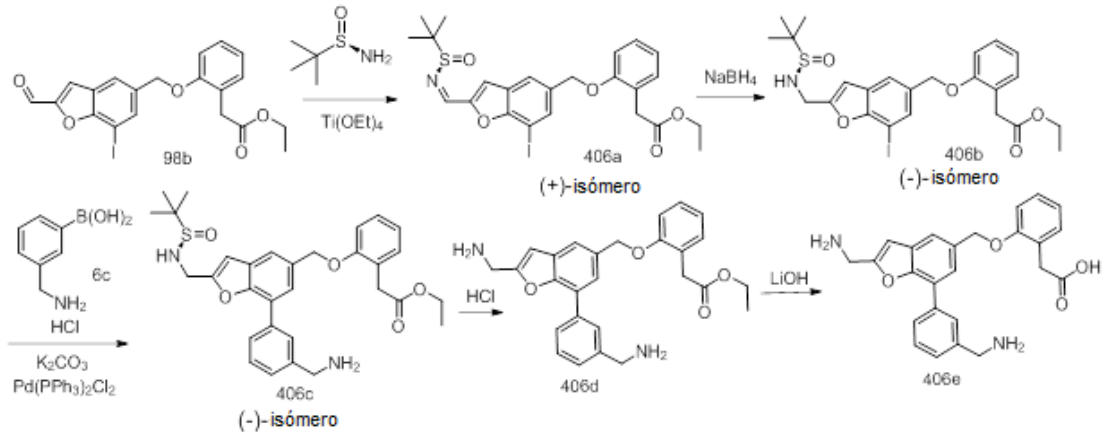
A una solución de (S)- 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405c**) (120 mg, 0,211 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se agregó HCl acuoso 3 N (0,211 mL, 0,634 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405d**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**405e**)

Se preparó el compuesto **405e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405d**) (0,211 mmol, del paso-4 precedente) en MeOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (72,3 mg, 1,688 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con (1:0 hasta 0:1) MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**405e**) (59 mg, 16% en 3 pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 – 8,54 (m, 4H), 8,47 (s, 3H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz,

1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 – 4,30 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,35; MS (ES+): 436,10 (M+1); MS (ES-): 434,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{22}FN_3O_4 \bullet 3{,}0$ HCl $\bullet 2{,}75$ H_2O: C, 48,50; H, 5,17; N, 7,07; Encontrado: C, 48,71; H, 5,55; N, 6,53.

Esquema-406



Preparación de ácido 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**406e**)

Paso-1: Preparación de (+)-(R,Z)- 2-(2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406a**)

Se preparó el compuesto **406a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-258 a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**98b**) (1,2 g, 2,58 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,394 g, 3,23 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) usando tetraetoxititanio (1,084 mL, 5,17 mmol) y calentando a reflujo durante 14 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1:0 hasta 2:1)], (+)-(R,Z)- 2-(2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406a**) (965 mg, 66%) como una goma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,15 – 3,94 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +61,76 (c = 0,34, MeOH)

Paso-2: Preparación de (-)-(R)- 2-(2-((2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406b**)

Se preparó el compuesto **406b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-258 a partir de (+)-(R,Z)- 2-(2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406a**) (0,92 g, 1,621 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) usando borohidruro de sodio (0,125 g, 3,24 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], (-)-(R)- 2-(2-((2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406b**) (722 mg, 78%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 5,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,48 – 4,23 (m, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 570,00 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -10,34 (c = 0,29, MeOH)

Paso-3: Preparación de (-)-(R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406c**)

Se preparó el compuesto **406c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (-)-(R)- 2-(2-((2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406b**) (500 mg, 0,878 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (247 mg, 1,317 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (123 mg, 0,176 mmol) y una solución de K_2CO_3 (364 mg, 2,63 mmol) en agua (1,8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 4:1)], (-)-(R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406c**) (340 mg, 71%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,97 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 549,20 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -21,33 (c = 0,15, MeOH)

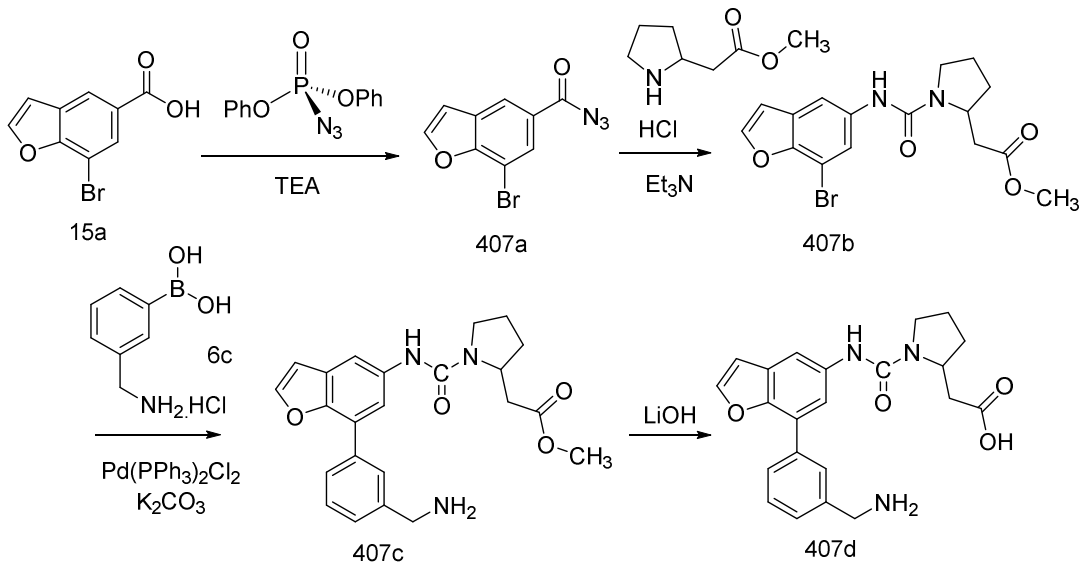
Paso-4: Preparación de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406d**)

Se preparó el compuesto **406d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de (-)-(R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406c**) (310 mg, 0,565 mmol) en THF (5 mL) usando HCl acuoso 3 N (0,565 mL, 1,695 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406d**) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**406e**)

Se preparó el compuesto **406e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406d**) (0,565 mmol, del paso-4 precedente) en MeOH/THF (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (194 mg, 4,52 mmol) en agua (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 15h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, 100 g, eluyendo con MeCN en H_2O que contenía 0,1% HCl (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(aminometil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**406e**) (115 mg, 81%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 6H), 8,20 – 8,17 (m, 1H), 7,98 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 417,10 (M+1); MS (ES-): 415,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{24}N_2O_4 \bullet 1{,}95HCl \bullet 1{,}5\ H_2O$: C, 58,35; H, 5,67; Cl, 13,43; N, 5,44; Encontrado: C, 58,27; H, 5,37; N, 5,33; Cl, 13,13.

Esquema-407



Preparación de ácido 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acético (**407d**)

Paso-1: Preparación de azida de 7-bromobenzofuran-5-carbonilo (**407a**)

Se agregó azida de difenilfosforilo (0,461 mL, 2,074 mmol) a una suspensión de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**15a**) (500 mg, 2,074 mmol), TEA (0,289 mL, 2,074 mmol) en THF (40 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener azida de 7-bromobenzofuran-5-carbonilo (**407a**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-2: Preparación de 2-(1-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (**407b**)

Una suspensión de azida de 7-bromobenzofuran-5-carbonilo (**407a**) (2,074 mmol, del paso-1 precedente) en tolueno (60 mL) se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó trietilamina (0,442 mL, 3,17 mmol), clorhidrato de 2-(pirrolidin-2-il)acetato de metilo (120 mg, 0,635 mmol; CAS# 1263378-78-4) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (120 mL), se lavó con agua (75 mL), salmuera (75 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)] para dar 2-(1-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (**407b**) (241 mg, 30% de rendimiento en 2 pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,0, 0,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,53 – 3,25 (m, 2H), 2,79 (dd, J = 15,3,

4,0 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J* = 15,3, 9,5 Hz, 1H), 2,13 – 1,57 (m, 4H); MS (ES+): 381,00 & 382,00 (M+1).

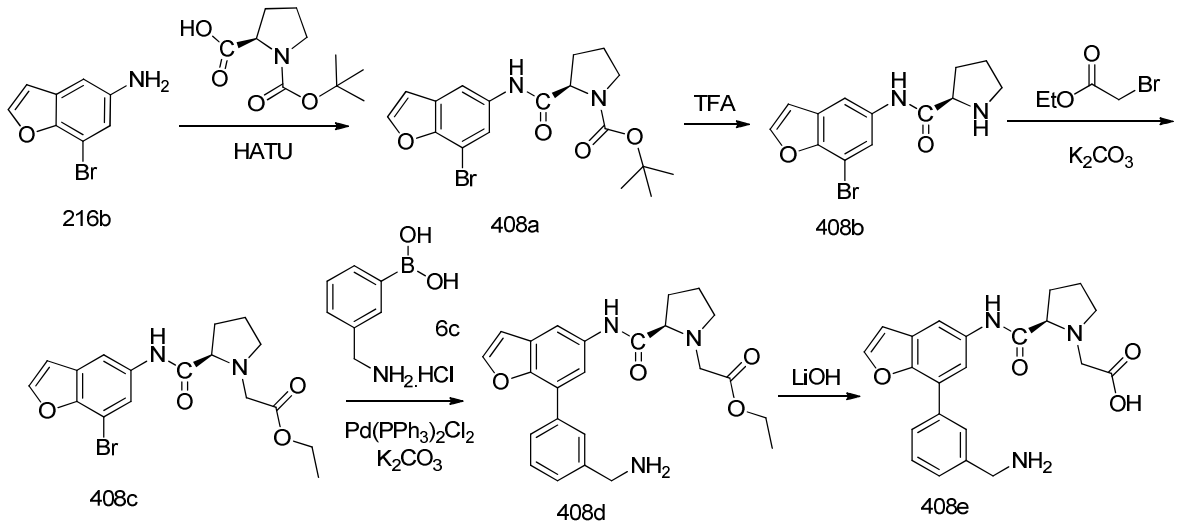
Paso-3: Preparación de 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (**407c**)

Se preparó el compuesto **407c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(1-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (**407b**) (235 mg, 0,616 mmol) en dioxano (12 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (173 mg, 0,925 mmol), una solución de K_2CO_3 (256 mg, 1,849 mmol) en agua (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (87 mg, 0,123 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 4:1)], 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (**407c**) (66 mg, 26% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 408,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acético (**407d**)

Se preparó el compuesto **407d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo (**407c**) (63 mg, 0,155 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (40 mg, 0,928 mmol) en agua (4 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, 100 g, eluyendo con MeCN en H_2O que contenía 0,1% HCl (1:0 hasta 0:1)], ácido 2-(1-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-2-il)acético (**407d**) (10 mg, 16%) sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,93 – 7,90 (m, 1H), 7,84 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,30 – 4,18 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 2H), 3,57 – 3,45 (m, 2H), 2,79 (dd, *J* = 15,7, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 15,6, 9,8 Hz, 1H), 2,10 – 1,65 (m, 4H); MS (ES+): 394,10 (M+1); MS (ES-): 392,15 (M-1).

Esquema-408



Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acético (**408e**)

Paso-1: Preparación de ((R)- 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**408a**)

Se preparó el compuesto **408a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1, a partir de clorhidrato de 7-bromobenzofuran-5-amina (**216b**) (240 mg, 0,966 mmol) en DMF (12 mL) usando ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (260 mg, 1,207 mmol), DIPEA (0,673 mL, 3,86 mmol) y HATU (551 mg, 1,449 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], ((R)- 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**408a**) (342 mg, 87%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 4,31 – 4,12 (m, 1H), 3,50 – 3,27 (m, 2H), 2,29 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,72 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,27 (s, 6H); MS (ES-): 406,90 (M-1).

Paso-2: Preparación de (R)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirrolidin-2-carboxamida (**408b**)

Se preparó el compuesto **408b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de ((R)- 2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**408a**) (330 mg, 0,806 mmol) usando TFA (0,621 mL, 8,06 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior (R)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirrolidin-2-carboxamida (**408b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-3: Preparación de (R)- 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**408c**)

Se preparó el compuesto **408c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-382 a partir de (R)-N-(7-bromobenzofuran-5-il)pirrolidin-2-carboxamida (**408b**) (249 mg, 0,806 mmol), 2-bromoacetato de etilo (0,134 mL, 1,209 mmol), K_2CO_3 (557 mg, 4,03 mmol) en DMF (8 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)] (R)- 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**408c**) (234 mg, 74% en dos pasos) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 – 3,44 (m, 3H), 3,24 – 3,09 (m, 1H), 2,78 – 2,59 (m, 1H), 2,30 – 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,67 (m, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 395,00 (M+1).

Paso-4: Preparación de (R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**408d**)

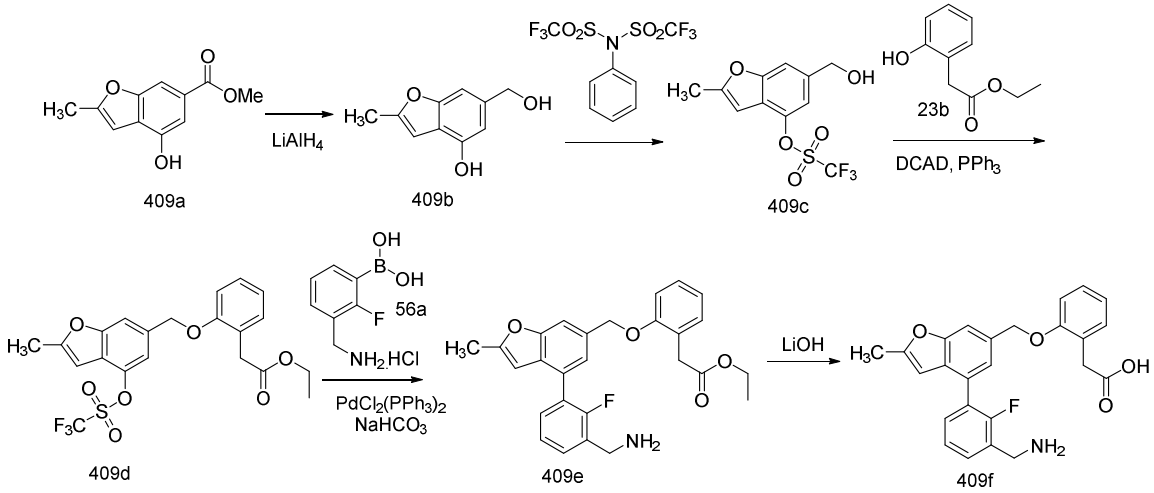
Se preparó el compuesto **408d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (R)- 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**408c**) (220 mg, 0,557 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (156 mg, 0,835 mmol), K_2CO_3 (231 mg, 1,670 mmol) en agua (1 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (78 mg, 0,111 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 9:1)], (R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**408d**) (97 mg, 41%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,74 – 3,44 (m, 3H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 2,79 – 2,62 (m, 1H), 2,30 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,64 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 422,100 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acético (**408e**)

Se preparó el compuesto **408e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de (R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acetato de etilo (**408d**) (90 mg, 0,214 mmol) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (54,9 mg, 1,281 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en

fase reversa [C18 (50g), eluyendo con (1:0 hasta 0:1) ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl)], sal de HCl de ácido (R)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)carbamoil)pirrolidin-1-il)acético (**408e**) (14 mg, 17%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,43 – 4,02 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 1H); MS (ES+): 394,20 (M+1); MS (ES-): 392,10 (M-1).

Esquema-409



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**409f**)

Paso-1: Preparación de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ol (**409b**)

Se preparó el compuesto **409b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-115 a partir de 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de metilo (**409a**) (2,4 g, 11,64 mmol; CAS# 314725-17-2) en THF (40 mL) usando hidruro de litio y aluminio (0,663 g, 17,46 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 21 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ol (**409b**) (1,40 g, 68%) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 6,55 – 6,52 (m, 1H), 6,51 – 6,49 (m, 1H), 5,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,38 (d, J = 1,2 Hz, 3H); MS (ES+): 201,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ilo (**409c**)

Se preparó el compuesto **409c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-115 a partir de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ol (**409b**) (1,37 g, 7,69 mmol) en DMF (25 mL) usando 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (2,80 g, 7,69 mmol), trietilamina (2,143 mL, 15,38 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 4:1)], trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ilo (**409c**) (1,747 g, 73%) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,2 Hz, 3H); MS (ES-): 309,80 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**409d**)

Se preparó el compuesto **409d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de trifluorometansulfonato de 6-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-4-ilo (**409c**) (1,7 g, 5,48 mmol) en DCM (40 mL) usando trifenilfosfina (2,156 g, 8,22 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,481 g, 8,22 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 3,02 g, 8,22 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 5:1)], 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**409d**) (2,09 g, 81%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,74 – 6,67 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,50 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 473,00 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**409e**)

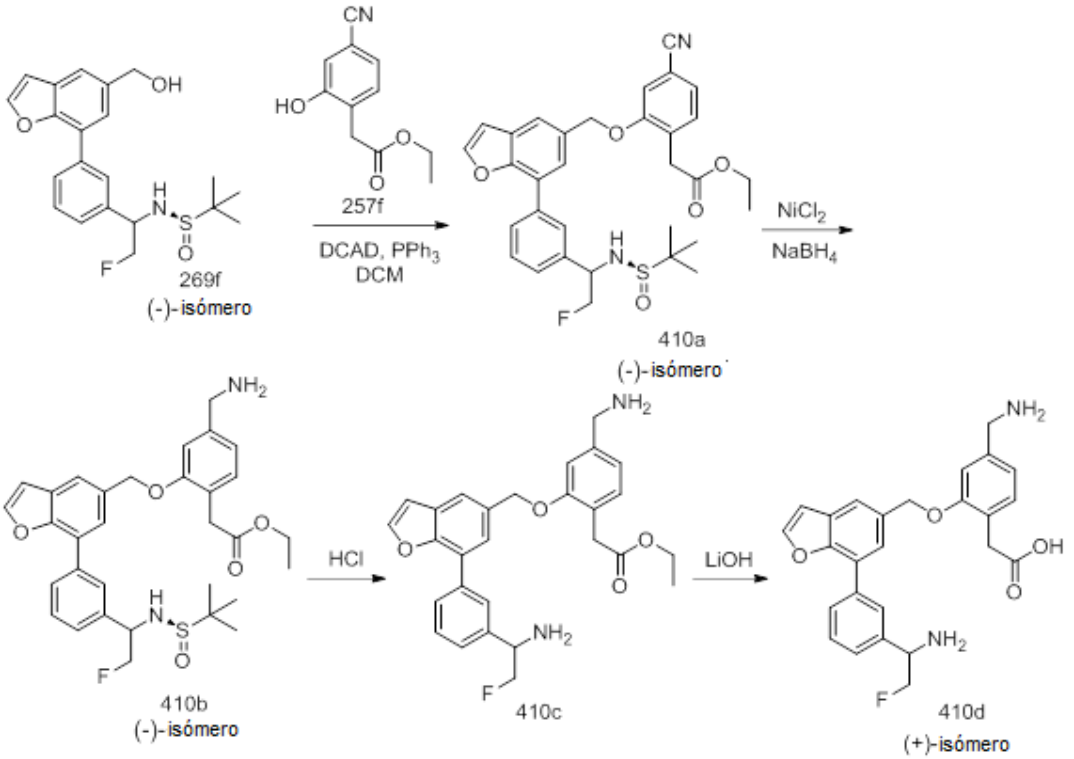
Se preparó el compuesto **409e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**409d**) (600 mg, 1,270 mmol) en dioxano (12 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (391 mg, 1,905 mmol), una solución de bicarbonato de sodio (320 mg, 3,81 mmol) en agua (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (267 mg, 0,381 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 19:1)], 2-(2-((4-(3-

(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**409e**) (208 mg, 37%) como una goma marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,37 (td, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 4H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,44 (dt, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,45 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 448,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**409f**)

Se preparó el compuesto **409f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**409e**) (180 mg, 0,402 mmol) en THF / MeOH (8 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (101 mg, 2,413 mmol) en agua (8 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**409f**) (128 mg, 70%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,58 – 6,54 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,46 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,94; MS (ES+): 420,10 (M+1); MS (ES-): 418,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FNO_4 \bullet 1{,}0$ HCl: C, 65,86; H, 5,08; N, 3,07; Cl, 7,78; Encontrado: C, 65,42; H, 4,80; N, 3,15; Cl, 7,89.

Esquema-410



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acético (**410d**)

Paso-1: Preparación de (-)-2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410a**)

Se preparó el compuesto **410a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**269f**) (547 mg, 1,403 mmol) en DCM (12 mL) usando trifenilfosfina (460 mg, 1,754 mmol), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (240 mg, 1,170 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 644 mg, 1,754 mmol) en DCM (12 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos (1:0 hasta 1:1)], (-)-2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410a**) (661 mg) como un sólido blanco; MS (ES+): 577,20 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -3,12 (c = 0,685, MeOH)

Paso-2: Preparación de (-)-2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410b**)

Se preparó el compuesto **410b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de (-)-2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410a**) (420 mg, 0,728 mmol) en metanol (22 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (43 mg, 0,182 mmol) y borohidruro de sodio (165 mg, 4,37 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,157 mL, 1,457 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (1:0 hasta 6:1)], (-)-2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410b**) (128 mg) como un sólido blanco; MS (ES+): 581,30 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -2,20 (c = 0,27, MeOH)

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetato de etilo (**410c**)

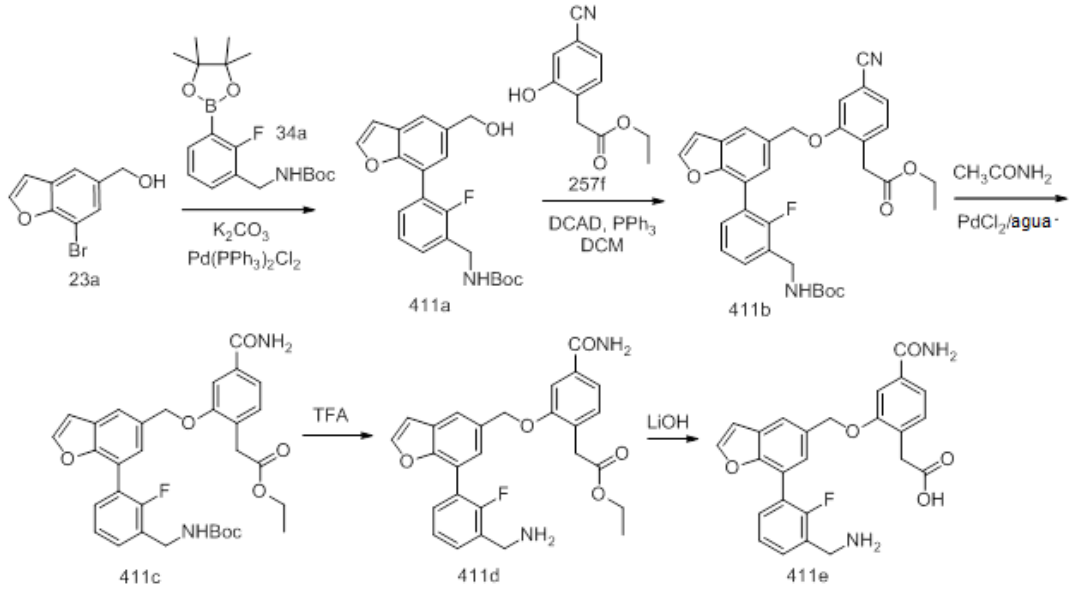
Se preparó el compuesto **410c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-405 a partir de (-)-2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410b**) (120 mg, 0,207 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) usando HCl acuoso 3 N (0,207 mL, 0,620 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetato de etilo (**410c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 477,10 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acético (**410d**)

Se preparó el compuesto **410d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acetato de etilo (**410c**) (0,099 g, 0,207 mmol) en MeOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,071 g, 1,656 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 20 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con (1:0 hasta 0:1) MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(aminometil)fenil)acético (**410d**) (43 mg, 13% en 4 pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 9,01 (s, 3H), 8,46 (s, 3H), 8,13 – 8,10 (m, 2H), 8,04 – 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,98 – 4,72 (m, 3H), 4,07 – 3,93 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,72; MS (ES+): 449,10

(M+1); MS (ES-): 447,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}FN_2O_4 \bullet 1{,}85HCl \bullet 3H_2O$: C, 54,79; H, 5,81; N, 4,91; Cl, 11,51; Encontrado: C, 54,41; H, 5,64; N, 4,71; Cl, 11,15; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +20,69 (c = 0,145, MeOH).

Esquema-411



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**411e**)

Paso-1: Preparación de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**411a**)

Se preparó el compuesto **411a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (4,1 g, 18,06 mmol) en dioxano (150 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (6,34 g, 18,06 mmol), una solución de carbonato de potasio (7,49 g, 54,2 mmol) en agua (15 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,901 g, 2,71 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 35% de acetato de etilo en hexanos), 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**411a**) (3,14 g, 47 % de rendimiento) como un sólido gomoso color marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,24 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 2,2

Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,94.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**411b**)

Se preparó el compuesto **411b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**411a**) (434 mg, 1,170 mmol) en DCM (12 mL) usando trifenilfosfina (460 mg, 1,754 mmol), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (240 mg, 1,170 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 644 mg, 1,754 mmol) en DCM (12 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 30% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**411b**) (527 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,29 (m, 7H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,79; MS (ES+): 581,20 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**411c**)

Se preparó el compuesto **411c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-238 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**411b**) (200 mg, 0,358 mmol) en THF (9 mL) y agua (0,8 mL), usando acetamida (127 mg, 2,148 mmol), cloruro de paladio(II) (19 mg, 0,107 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 5%], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**411c**) (130 mg, 63,0 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 – 7,26 (m, 8H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,70; MS (ES+): 599,20 (M+Na).

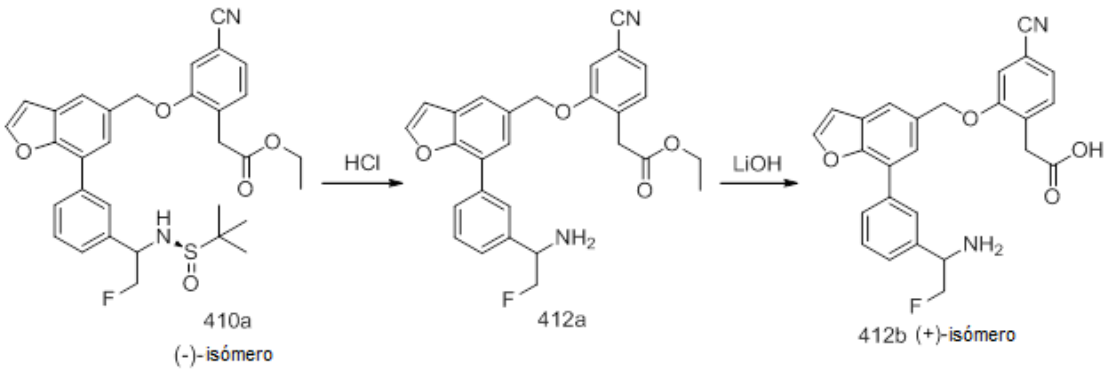
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**411d**)

Se preparó el compuesto **411d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**411c**) (120 mg, 0,208 mmol) en DCM (8 mL) usando TFA (0,309 mL, 4,16 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**411d**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 477,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**411e**)

Se preparó el compuesto **411e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**411d**) (0,208 mmol, del paso-4 precedente) en THF / metanol (5 mL, 1:1 cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (0,071 g, 1,664 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 15h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**411e**) (56 mg, 60% en 2 pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 3,63 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,26; MS (ES+): 449,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}FN_2O_4 \bullet HCl \bullet 2H_2O$: C, 57,64; H, 5,03; N, 5,38; Cl, 6,81; Encontrado: C, 57,38; H, 4,84; N, 5,31; Cl, 6,55.

Esquema-412



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**412b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**412a**)

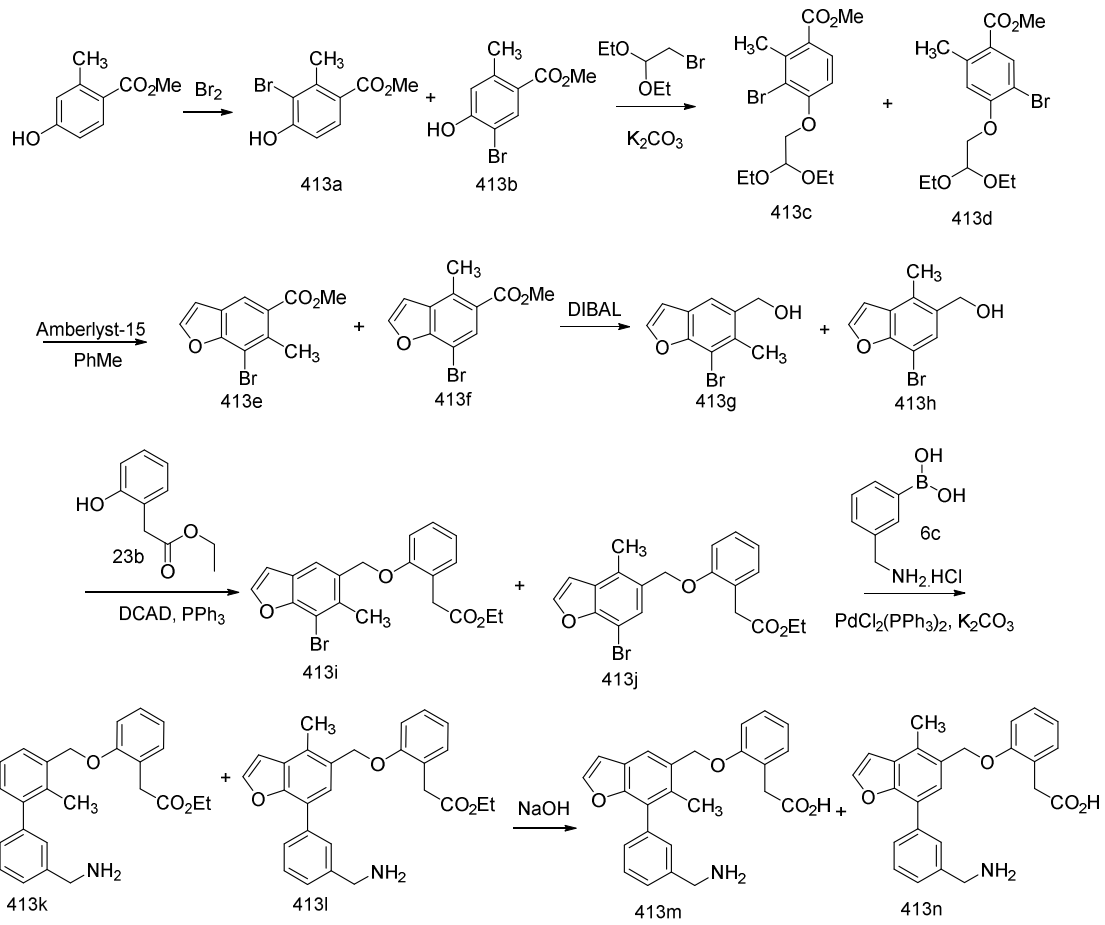
Se preparó el compuesto **412a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-405 a partir de (-)-2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410a**) (88 mg, 0,153 mmol) en THF (4 mL) usando HCl acuoso 3 N (0,153 mL, 0,458 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**412a**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 473,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**412b**)

Se preparó el compuesto **412b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**412a**) (0,153 mmol; del paso-1 precedente) en MeOH /THF (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,052 g, 1,224 mmol) en agua (4 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**412b**) (30 mg, 44% de rendimiento en 2 pasos) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 – 8,02 (m, 1H), 7,97 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 4H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,94 – 4,69 (m, 3H), 3,69 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,51; MS (ES+):

445,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{21}FN_2O_4 \bullet HCl \bullet 1{,}75H_2O$: C, 60,94; H, 5,02; N, 5,47; Encontrado: C, 61,00; H, 4,96; N, 5,45; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +16,521 (c = 0,115, MeOH).

Esquema-413



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**413m**) y ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**413n**)

Paso-1: Preparación de 3-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**413a**) y 5-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**413b**)

A una solución de 4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 12,04 mmol; CAS# 57556-31-7) en DCM (10 mL) a 0 °C se agregó bromo (2,116 g, 13,24 mmol) en DCM (5 mL) por goteo durante un periodo de 1 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se detuvo con hielo (30 g). La fase orgánica se separó, se lavó con H_2O (25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó

mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexano) para dar una mezcla 1:1 inseparable de 5-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**413b**) y 3-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**413a**) (2,90 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) 11,28 - 10,81 (m, 2H), 7,97 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,76 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). LC-MS: t = 2,38-2,41 min; MS (ES-): 243/245.

Paso-2: Preparación de 3-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**413c**) y 5-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**413d**)

Los compuestos **413c** y **413d** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-382 a partir de una mezcla de 3-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**413a**) y 5-bromo-4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (**413b**) (2,90 g, 11,83 mmol; del paso-1 precedente), dietilacetal de bromoacetaldehído (3,50 g, 17,75 mmol), K_2CO_3 (3,27 g, 23,67 mmol) en DMF (10 mL) y calentando a 80 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-15%] una mezcla 1:1,2 inseparable de 3-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**413c**) y 5-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**413d**) (3,08 g, 72,1 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, para el compuesto puro **413d**) δ 8,01 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,85 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 - 3,55 (m, 4H), 2,51 (s, 3H),1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H); MS (ES+): 383/385.

Paso-3: Preparación de 7-bromo-6-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**413e**) y 7-bromo-4-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**413f**)

Los compuestos **413e** y **413f** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-390 a partir de una mezcla de 3-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**413c**) y 5-bromo-4-(2,2-dietoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (**413d**) (3,08 g, 8,53 mmol; del paso-2 precedente) en PhMe anhidro (30 mL) usando Amberlyst 15 (0,869 g, 8,53 mmol) y calentando a 130 °C durante 16 h con eliminación concomitante de agua usando un aparato Dean-Stark. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-11%] una mezcla 1:1,8 inseparable de 7-bromo-6-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**413e**) y 7-bromo-4-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**413f**) (0,59 g, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6; mezcla 1:1,8) δ 8,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 0,65H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,35H), 8,11 (d, *J*

= 4,0 Hz, 0,35H), 7,98 (s, 0,65H), 7,37 (dd, *J* = 2,3, 1,2 Hz, 0,65H), 7,16 (dd, *J* = 2,2, 1,3 Hz, 0,35H), 3,86 (s, 1,05H), 3,85 (3, 1,95 H), 2,69 (s, 1,95H), 2,65 (s, 0,35H).

Paso-4: Preparación de (7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metanol (**413g**) y (7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metanol (**413h**)

Los compuestos **413g** y **413h** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-212 a partir de una mezcla de 7-bromo-6-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**413e**) y 7-bromo-4-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**413f**) (0,47 g, 1,747 mmol) en DCM (10 mL) usando DIBAL-H en DCM 1 M (4,02 mL, 4,02 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc en Hexano) una mezcla 1:1,8 inseparable de (7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metanol (**413g**) y (7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metanol (**413h**) (0,38 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 para el compuesto puro **413h**) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413i**) y 2-(2-((7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413j**)

Los compuestos **413i** y **413j** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de una mezcla de (7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metanol (**413g**) y (7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metanol (**413h**) (380 mg, 1,576 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (827 mg, 3,15 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (369 mg, 2,049 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1158 mg, 3,15 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-15%) una mezcla 1:1,8 inseparable de 2-(2-((7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413i**) y 2-(2-((7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413j**) (500 mg, 1,240 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido incoloro que solidificó al dejarse en reposo al aire; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 para el compuesto puro **413j**) δ 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8, 7,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 2,3, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 7,9, 6,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,03 - 0,99 (m, 3H). LC-MS: t = 2,97 min; MS (ES+): 425/427 (M+Na).

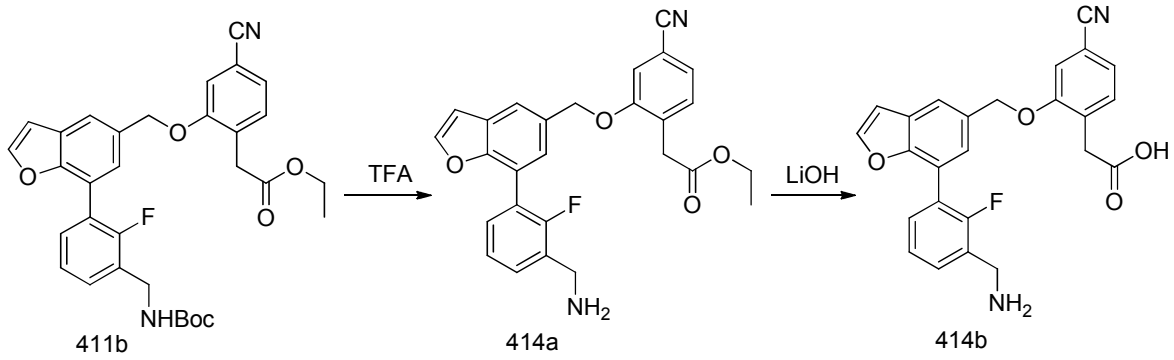
Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413k**) y 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413l**)

Los compuestos **413k** y **413l** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de una mezcla de 2-(2-((7-bromo-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413i**) y 2-(2-((7-bromo-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413j**) (290 mg, 0,719 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (162 mg, 0,863 mmol), K_2CO_3 (298 mg, 2,157 mmol) en agua (1 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (51 mg, 0,072 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM] una mezcla inseparable de los compuestos **413k** y **413l** (272 mg) como un aceite incoloro pálido (272 mg); MS (ES+): 430 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**413m**) y ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**413n**)

Los compuestos **413m** y **413n** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de una mezcla de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413k**) y 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**413l**) (272 mg, del paso-6 precedente) en MeOH (4 mL) usando NaOH (86 mg, 2,157 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C18 100g, eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**413m**) (12 mg, 0,030 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 3H), 7,41 (dt, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 3H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,24 (s, 3H); MS (ES+): 402 (M+1), (ES-): 400 (M-1) y sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**413n**) (40 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco**;** ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 6,92 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,54 (s, 3H); MS (ES+): 402 (M+1) (ES-): 400 (M-1).

Esquema-414



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**414b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**414a**)

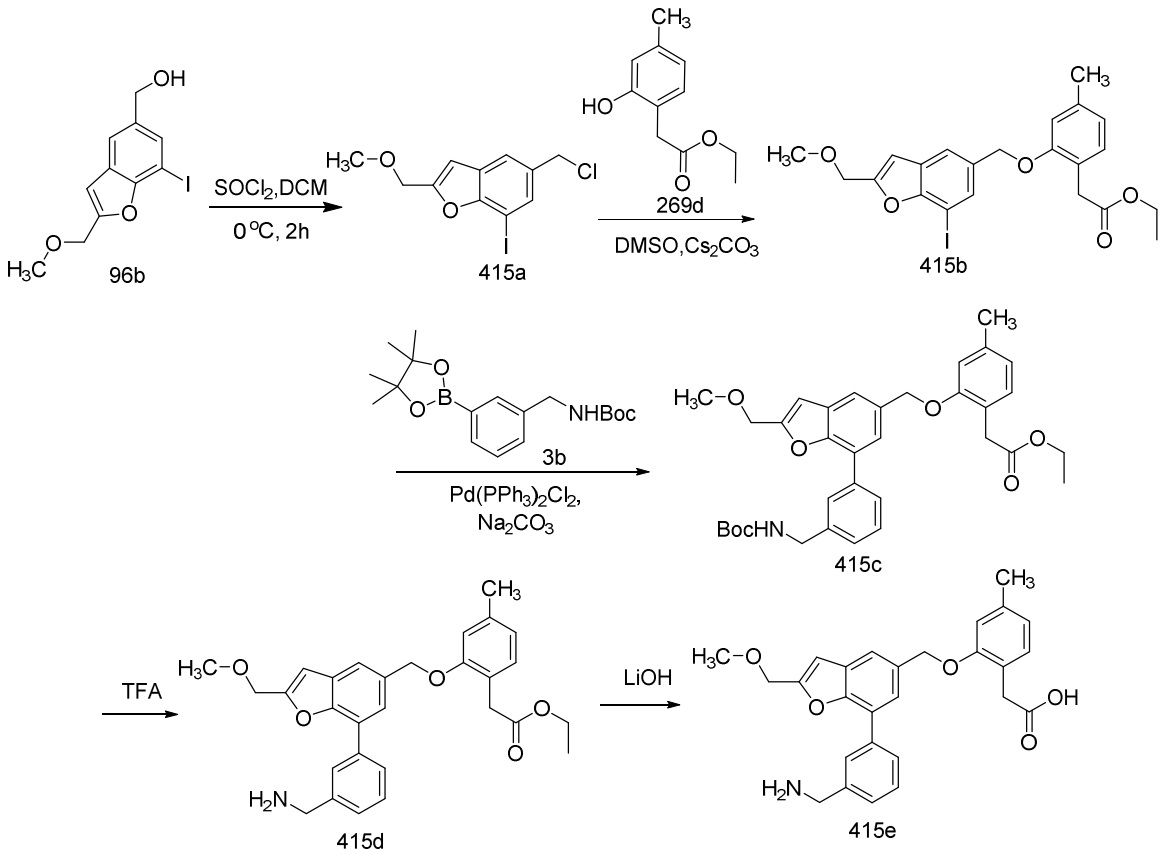
Se preparó el compuesto **414a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**411b**) (200 mg, 0,358 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,532 mL, 7,16 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**414a**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 459,15 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**414b**)

Se preparó el compuesto **414b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**414a**) (0,358 mmol; del paso-1 precedente) en MeOH /THF (5 mL, 1:1 cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (123 mg, 2,86 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**414b**) (74 mg, 48 % de rendimiento) (74 mg, 48%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 3H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,63 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,31 (m, 4H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H),

4,17 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,46; MS (ES+): 446,20 (M+1); MS (ES-): 431,10 (M-1); Análisis calculado $C_{25}H_{19}FN_2O_4 \bullet HCl \bullet 1{,}25H_2O$: C, 61,35; H, 4,63; N, 5,72**;** Encontrado: C, 61,22; H, 4,47; N, 5,60.

Esquema-415



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**415e**)

Paso-1: Preparación de 5-(clorometil)-7-iodo-2-(metoximetil)benzofurano (**415a**)

Se preparó el compuesto **415a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-257 a partir de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (1,0 g , 3,14 mmol) en DCM (10 mL) agregando a 0 ºC $SOCl_2$ (0,748 g, 6,28 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 1-2 % de EtOAc en *n*-heptano), 5-(clorometil)-7-iodo-2-(metoximetil)benzofurano (**415a**) (0,90 g, 85,71 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415b**)

Se preparó el compuesto **415b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-257 a partir de 5-(clorometil)-7-iodo-2-(metoximetil)benzofurano (**415a**) (0,5 g, 1,48 mmol) usando 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (0,431 g, 2,22 mmol), CS_2CO_3 (0,482 g, 1,48 mmol) en DMSO (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 1-3 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415b**) (0,5 g, 68,49 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415c**)

Se preparó el compuesto **415c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415b**) (0,5 g, 1,01 mmol) en acetonitrilo (12,5 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (0,505 g, 1,51 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,070 g, 0,10 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (0,32 g, 3,03 mmol) en agua (4 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 1-3 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415c**) (0,30 g, 513 %) como un semisólido blancuzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 – 7,65 (m, 3H), 7,58 – 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415d**)

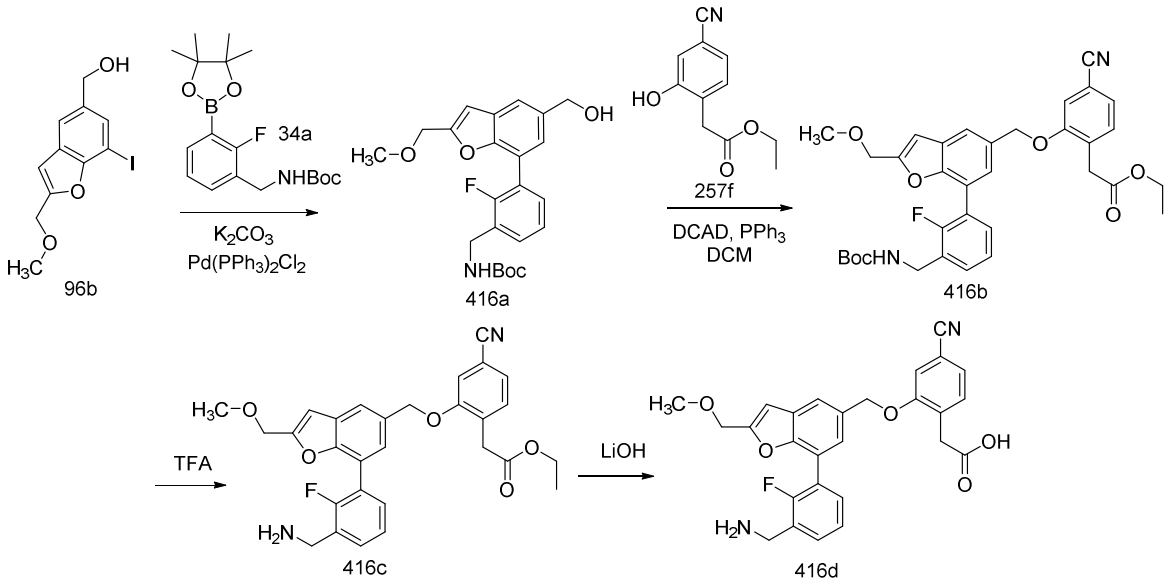
Se preparó el compuesto **415d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415c**) (150 mg, 0,261 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,388 mL, 5,23 mmol). Esto dio, después del

tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415d**), que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 474,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**415e**)

Se preparó el compuesto **415e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**415d**) (0,262 mmol; del paso-4 precedente) en MeOH /THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (90 mg, 2,095 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**415e**) (33 mg, 28%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 7,96 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,5, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 446,20 (M+1); MS (ES-): 444,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{27}NO_5 \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 64,86; H, 6,05; N, 2,80; Encontrado: C, 64,48; H, 5,85; N, 2,82.

Esquema-416



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**416d**)

Paso-1: Preparación de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**416a**)

Se preparó el compuesto **416a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (4,0 g, 12,57 mmol) en dioxano (75 mL) usando 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**34a**) (4,42 g, 12,57 mmol), una solución de carbonato de potasio (5,21 g, 37,7 mmol) en agua (9 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,324 g, 1,886 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120g, eluyendo con 0 hasta 50% de acetato de etilo en hexanos), 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**416a**) (3,54 g, 68 % de rendimiento) como un sólido gomoso color marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,23 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 5,27 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,16.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416b**)

Se preparó el compuesto **416b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**416a**) (875 mg, 2,105 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (690 mg, 2,63 mmol), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (360 mg, 1,754 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 966 mg, 2,63 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 30% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416b**) (1,41 g) como un sólido ceroso blancuzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,29 (m, 6H), 7,01 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

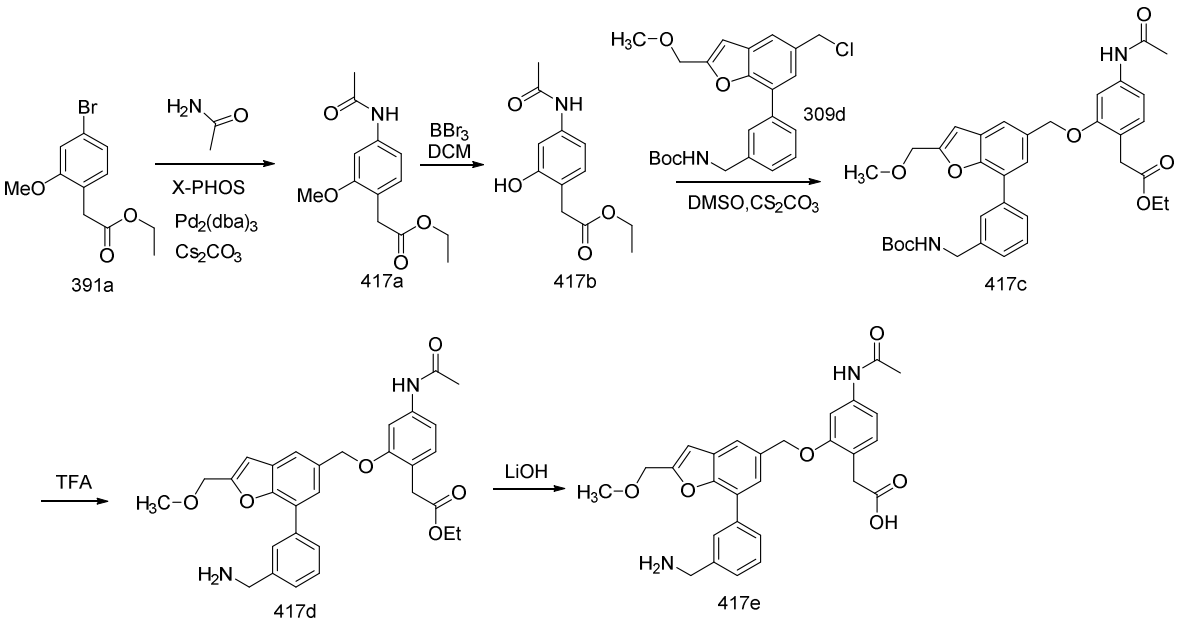
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416c**)

Se preparó el compuesto **416c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416b**) (230 mg, 0,382 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,567 mL, 7,63 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 503,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**416d**)

Se preparó el compuesto **416d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416c**) (0,382 mmol, del paso-3 precedente) en THF / metanol (7 mL, 1:1 cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (128 mg, 3,06 mmol) en agua (7 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 20h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**416d**) (54 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 3H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,72; MS (ES+): 475,20 (M+1); Análisis calculado para $C_{27}H_{23}FN_2O_5 \bullet HCl \bullet 1{,}75\ H_2O$: C, 59,78; H, 5,11; N, 5,16; Cl, 6,54; Encontrado: C, 59,58; H, 4,73; N, 4,94; Cl, 6,83.

Esquema-417



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**417e**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetamido-2-metoxifenil)acetato de etilo (**417a**)

Se preparó el compuesto **417a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-224 a partir de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetato de etilo (**391a**) (3,5 g, 12,81 mmol) en dioxano (52,5 mL) usando acetamida (1,53 g, 25,90 mmol), (Nota: la acetamida se secó sobre P_2O_5 antes de usarse), Cs_2CO_3 (12,52 gm 38,42 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS) (2,74 g, 5,74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,76 g, 1,92 mmol) y calentando a 105-110 °C durante 6 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 25 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(4-acetamido-2-metoxifenil)acetato de etilo (**417a**) (2,5 g, 78 %) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,04 (q, J = 7,1, Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1, Hz, 3H); MS (ES+): 252,1 (M+1); (ES-) 250,1 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**)

Se preparó el compuesto **417b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-257 a partir de 2-(4-acetamido-2-metoxifenil)acetato de etilo (**417a**) (350 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (7 mL) usando tribromuro de boro (0,6 mL, 1,395 g, 5,57 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 25 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (240 mg, 73%) como una masa aceitosa. ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,27 – 1,11 (t, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**417c**)

Se preparó el compuesto **417c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-257 a partir de 3-(5-(clorometil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**309d**) (0,45 g, 1,08 mmol) usando 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (0,385 g, 1,62 mmol,), CS_2CO_3 (0,351 g, 1,08 mmol) en DMSO (4,5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 70-75 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**417c**) (0,3 g, 46 %) como un jarabe espeso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,03 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES+): 617,2 (M+1), (ES-): 615,2 (M-1).

Paso-4: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**417d**)

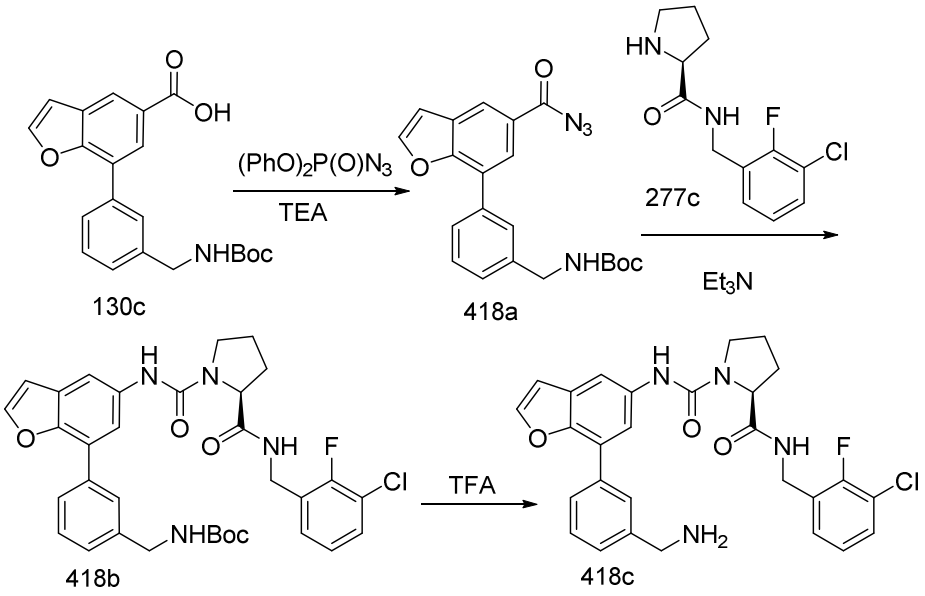
Se preparó el compuesto **417d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**417c**) (250 mg, 0,405 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,602 mL, 8,11 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**417d**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 517,20 (M + 1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**417e**)

Se preparó el compuesto **417e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**417d**) (0,381 mmol; del paso-4 precedente) en MeOH /THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (131 mg, 3,05 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16

h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**417e**) (32 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); MS (ES+): 489,20 (M+1); MS (ES-): 487,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{28}N_2O_6 \bullet HCl \bullet 3H_2O$: C, 58,08; H, 6,09; N, 4,84; Cl, 6,12; Encontrado: C, 58,19; H, 5,89; N, 4,88; Cl, 6,37.

Esquema-418



Preparación de (S)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**418c**)

Paso-1: Preparación de 3-(5-(azidocarbonil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**418a**)

Se preparó el compuesto **418a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-143 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**130c**) (1 g, 2,72 mmol) en tolueno (15 mL) usando trietilamina (0,379 µL, 2,72 mmol), fosforazidato de difenilo (0,607 mL, 2,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 4g, eluyendo con DCM), 3-(5-

(azidocarbonil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**418a**) (0,8 g, 75 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 – 7,68 (m, 2H), 7,47 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,24 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de (S)- 3-(5-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**418b**)

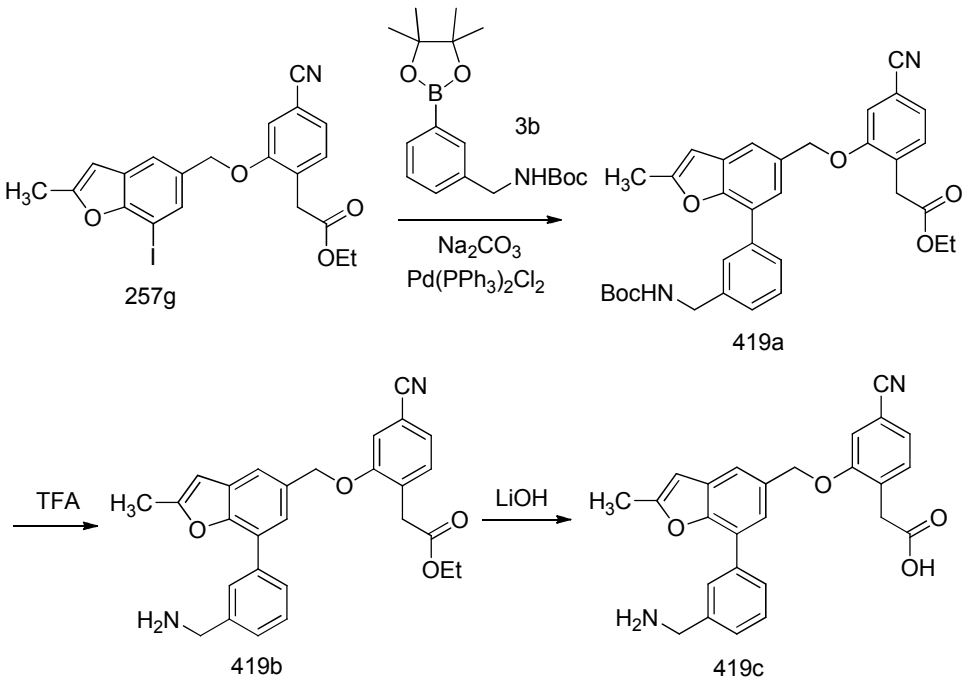
Una solución de 3-(5-(azidocarbonil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**418a**) (80 mg, 0,204 mmol) en tolueno (10 mL) se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-2-carboxamida (**277c**) (52 mg, 0,204 mmol) en THF (5 mL), trietilamina (0,057 mL, 0,408 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%] para dar (S)- 3-(5-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**418b**) (117mg, 0,188 mmol, 92 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 3H), 7,53 – 7,21 (m, 5H), 7,20 – 7,06 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 3H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,74 – 3,58 (m, 1H), 3,50 (q, J = 8,5, 7,9 Hz, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,79 (m, 3H), 1,40 (s, 9H); MS (ES+): 643,2 (M+Na).

Paso-3: Preparación de (S)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**418c**)

Se preparó el compuesto **418c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (S)- 3-(5-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**418b**) (117mg, 0,188 mmol) en DCM (3 mL) usando TFA (0,290 mL, 3,77 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (S)-N1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N2-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**418c**) (45mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,66 (dt, J = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 11,3, 7,6 Hz, 1H), 2,01 – 1,80 (m, 3H). ^{19}F

RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,77. MS (ES+): 521,2 (M+1); (ES-): 519,1 (M-1), 555,1 (M+Cl); Análisis calculado para $C_{28}H_{26}ClFN_4O_3$.HCl,2H_2O: C, 56,67; H, 5,26; Cl, 11,95; N, 9,44; Encontrado: C, 56,67; H, 5,08; Cl, 11,95; N, 9,34.

Esquema-419



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**419c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**419a**)

Se preparó el compuesto **419a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257g**) (1,2 g, 2,52 mmol) en acetonitrilo (24 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (1,0 g, 3,02 mmol), una solución de Na_2CO_3 (0,668 g, 6,31 mmol) en agua (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,265 g, 0,378 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 40% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**419a**) (550 mg, 40%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 4H), 7,29 (d, *J* =

7,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): (553,2); (ES-): (M-1).

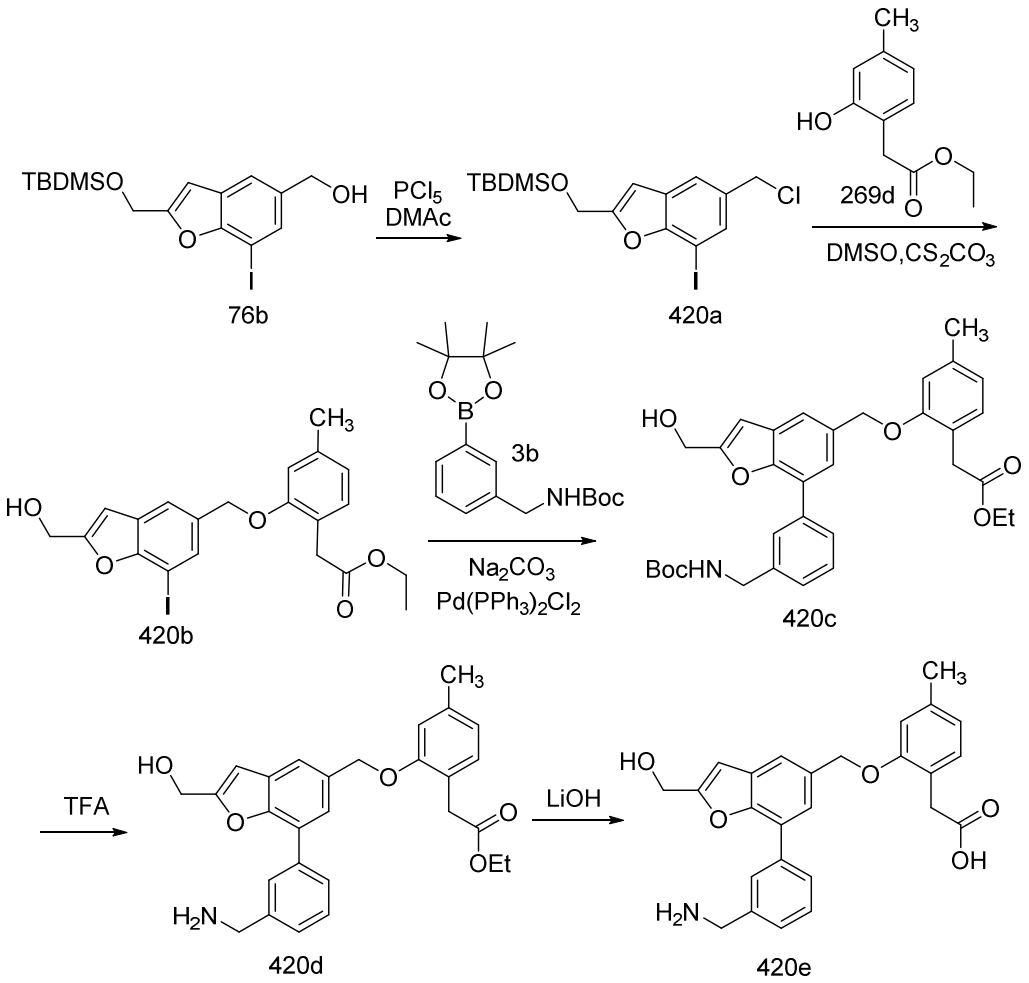
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**419b**)

Se preparó el compuesto **419b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**419a**) (320 mg, 0,577 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,857 mL, 11,54 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**419b**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 455,20 (M+1)

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**419c**)

Se preparó el compuesto **419c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**419b**) (0,577 mmol; del paso-3 precedente) en MeOH /THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (198 mg, 4,62 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**419c**) (11 mg, 4%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 3H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); MS (ES+): 427,10 (M+1).

Esquema-420



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**420e**)

Paso-1: Preparación de *tert*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano (**420a)**

A una solución de (2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**76b**) (11,5 g, 27,49 mmol) en DMAc (396 mL) enfriada a 0°C se agregó PCl_5 (8,58 g, 41,21 mmol) y se agitó durante 1 h a 0^0 C. La mezcla de reacción se volcó sobre agua helada (200 mL) y se basificó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó, se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (5% de EtOAc en *n*-heptano) para dar *tert*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano (**420a)** (6,0 g, 75%) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 0,76 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420b**)

Se preparó el compuesto **420b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-257 a partir de *tert*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano (**420a)** (1,09 g, 3,379 mmol) usando 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (0,78 g, 4,01 mmol), Cs_2CO_3 (2,20 g ,6,75 mmol) en DMSO (21 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 15 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420b**) (1,0 g, 65,53%) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420c**)

Se preparó el compuesto **420c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420b**) (1,0 g, 2,08 mmol) en acetonitrilo (25 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (1,03 g, 3,12 mmol), una solución de Na_2CO_3 (0,66 g, 6,24 mmol) en agua (1,2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,14 g, 0,20 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 40% de acetato de etilo en heptano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420c**) (570 mg, 49%) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 – 7,68 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420d**)

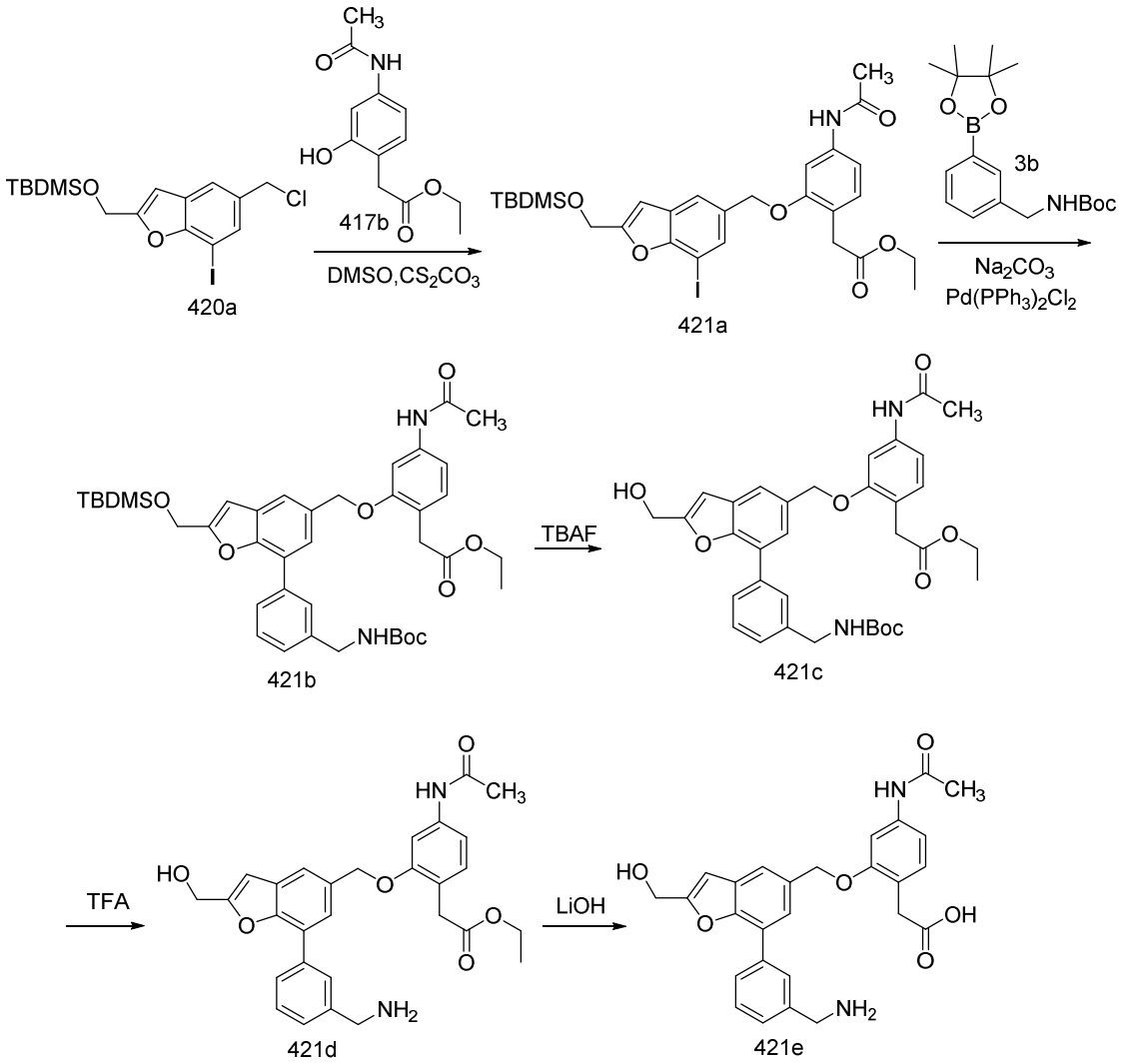
Se preparó el compuesto **420d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420c**) (390 mg, 0,697

mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (1,035 mL, 13,94 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420d**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 460,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**420e**)

Se preparó el compuesto **420e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**420d**) (0,680 mmol; del paso-4 precedente) en MeOH /THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (233 mg, 5,44 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**420e**) (69 mg, 24%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,14 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 432,20 (M+1); MS (ES-): 430,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}NO_5 \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 63,09; H, 5,91; N, 2,83; Cl, 7,09; Encontrado: C, 63,00; H, 5,79; N, 2,88; Cl, 7,09.

Esquema-421



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**421e**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421a**)

Se preparó el compuesto **421a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-257 a partir de *tert*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano (**420a**) (0,215 g, 0,492 mmol) usando 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (0,13 g, 0,55 mmol), Cs_2CO_3 (0,24 g, 0,736 mmol) en DMSO (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 25 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(4-acetamido-2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421a**) 0,24 g, 0,736 mmol (0,12 g, 38%)

como un aceite marrón oscuro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421b**)

Se preparó el compuesto **421b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421a**) (0,12 g, 0,22 mmol) en acetonitrilo (3 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (0,09 g, 0,34 mmol), una solución de Na_2CO_3 (0,07g, 0,68 mmol) en agua (2 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,016 g, 0,022 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos), 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421b**) (101 mg, 93%) como un aceite marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Paso-3: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421c**)

A una solución de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421b**) (90 mg, 0,126 mmol) en THF (10 mL) se agregó a 0°C TBAF (1M en THF) (0,157 mL, 0,157 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró, y se evaporó hasta secar. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 4 g, eluyendo con acetato de etilo/MeOH (9:1) en hexanos desde 0 hasta 50%] para dar 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421c**) (61 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES+): 625,25 (M+Na).

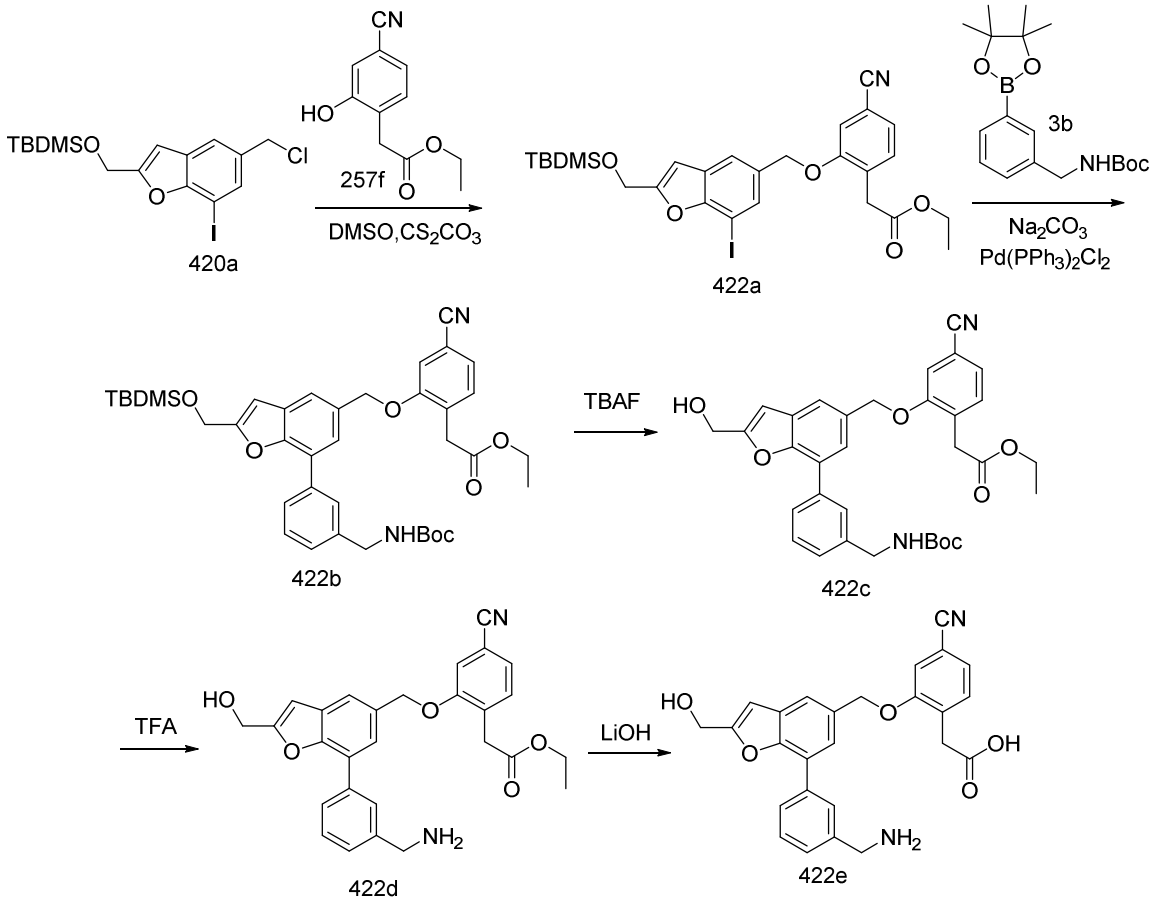
Paso-4: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421d**)

Se preparó el compuesto **421d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421c**) (55 mg, 0,091 mmol) en DCM (7 mL) usando TFA (0,136 mL, 1,825 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421d**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 503,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**421e**)

Se preparó el compuesto **421e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**421d**) (0,084 mmol; del paso-4 precedente) en MeOH /THF (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (29 mg, 0,627 mmol) en agua (3 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**421e**) (12 mg, 30%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,33 (s, 3H), 8,00 – 7,98 (m, 1H), 7,96 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); MS (ES+): 475,20 (M+1); MS (ES-): 473,20 (M-1).

Esquema-422



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**422e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422a**)

Se preparó el compuesto **422a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-257 a partir de *tert*-butil((5-(clorometil)-7-iodobenzofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano (**420a**) (4,0 g, 9,16 mmol) usando 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (2,82 g, 13,74 mmol), Cs_2CO_3 (8,95 g , 27,48 mmol) en DMSO (40 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 15 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422a**) (1,0 g, 13,36%) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); MS (ES+): 605,5 (M+1), (ES-): 604,5 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422b**)

Se preparó el compuesto **422b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422a**) (1,0 g, 1,65 mmol) en acetonitrilo (25 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (1,03 g, 3,12 mmol), una solución de Na_2CO_3 (0,66 g, 6,24 mmol) en agua (5 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,14 g, 0,20 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 40% de acetato de etilo en *n*-heptano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422b**) (620 mg, 54,86%) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,55 – 7,40 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,89 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422c**)

Se preparó el compuesto **422c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-421 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422b**) (220 mg, 0,321 mmol) en THF (10 mL) usando TBAF (1M en THF) (0,402 mL, 0,402 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 4g, eluyendo con 0 hasta 50% de acetato de en hexanos), etilo 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422c**) (151 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 – 7,67 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 5H), 7,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 593,20 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422d**)

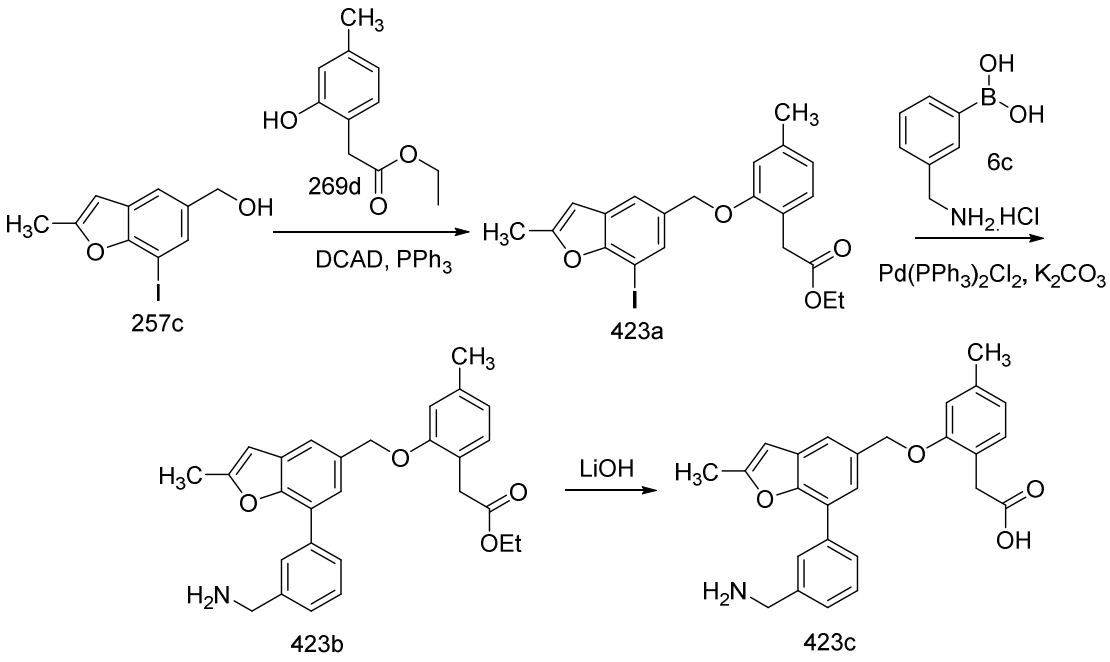
Se preparó el compuesto **422d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-

(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422c**) (130 mg, 0,228 mmol) en DCM (7 mL) usando TFA (0,338 mL, 4,56 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422d**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 471,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**422e**)

Se preparó el compuesto **422e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422d**) (0,228 mmol; del paso-4 precedente) en MeOH /THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (69 mg, 1,6 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**422e**) (41 mg, 41%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 – 7,97 (m, 1H), 7,94 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 4H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,53 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); MS (ES+): 443,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{22}N_2O_5 \bullet HCl \bullet 0{,}9\ H_2O$: C, 63,07; H, 5,05; N, 5,66; Cl, 7,16; Encontrado: C, 63,12; H, 4,85; N, 5,50; Cl, 6,97.

Esquema-423



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**423c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**423a**)

Se preparó el compuesto **423a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**257c**) (1,5 g, 5,21 mmol) en DCM (40 mL) usando trifenilfosfina (1,775 g, 6,77 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (1,315 g, 6,77 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,485 g, 6,77 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-8%), 2-(2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**423a**) (1,85 g, 77 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,76 – 6,70 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: 487,00 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**423b**)

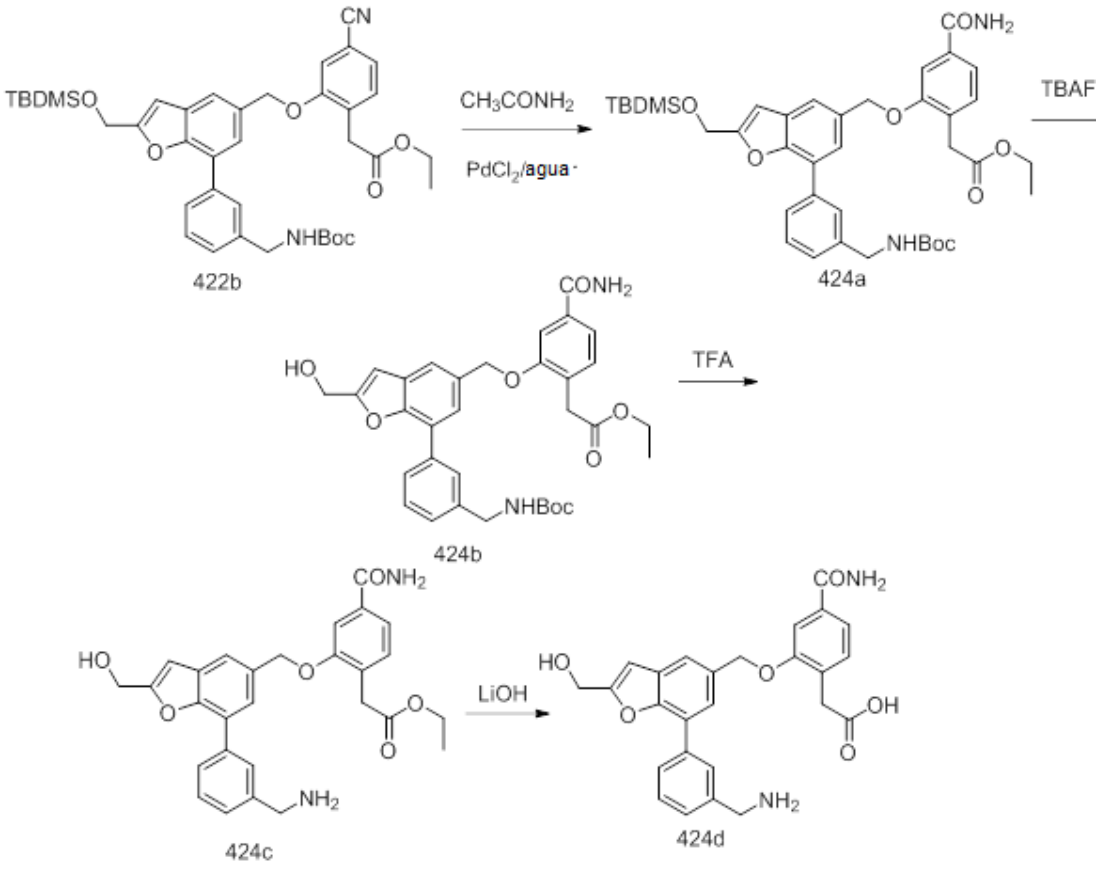
Se preparó el compuesto **423b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**423a**) (1,8 g, 3,88 mmol) en dioxano (25 mL) usando clorhidrato de ácido 3-

(aminometil)fenilborónico (**6c**) (1,09 g, 5,82 mmol), K_2CO_3 (1,607 g, 11,63 mmol) en agua (4 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,408 g, 0,582 mmol) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**423b**) (1,05 g, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,34 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 – 6,94 (m, 1H), 6,72 (ddd, *J* = 7,4, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,67 – 6,63 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,47 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 444,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**423c**)

Se preparó el compuesto **423c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**423b**) (500 mg, 1,127 mmol) en MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (386 mg, 9,02 mmol) en agua (10 mL) y agitando durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C18 100g, eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**423c**) (408 mg, 87%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 – 7,94 (m, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS (ES+): 416,20 (M+1); MS (ES-): 414,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}NO_4 \bullet HCl \bullet 0{,}5H_2O$: C, 67,75; H, 5,90; N, 3,04; Cl, 7,69; Encontrado: C, 67,66; H, 6,04; N, 3,01; Cl, 7,53.

Esquema-424



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**424d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424a**)

Se preparó el compuesto **424a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-238 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422b**) (300 mg, 0,438 mmol) en THF (15 mL) y agua (1,2 mL), usando acetamida (155 mg, 2,63 mmol), cloruro de paladio(II) (23 mg, 0,131 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 5%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424a**) (76 mg, 25 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,63 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 7,37 (s,

1H), 7,32 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 6,90 – 6,89 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424b**)

Se preparó el compuesto **424b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-421 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424a**) (70 mg, 0,100 mmol) en THF (10 mL) usando TBAF (33 mg, 0,124 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 4g, eluyendo con 0 hasta 50% de metanol en diclorometano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424b**) (58 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,62 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,85 – 6,83 (m, 1H), 5,50 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,02 – 0,93 (m, 3H); MS: 611,20 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424c**)

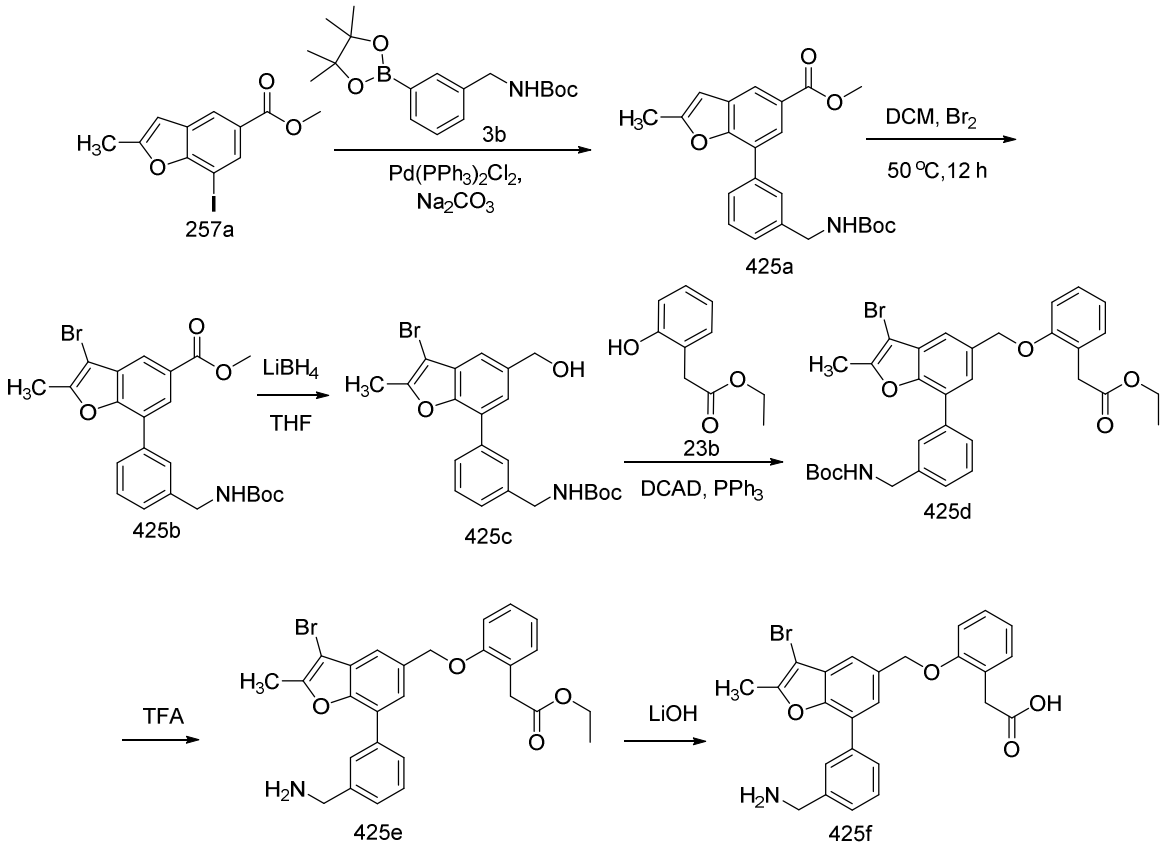
Se preparó el compuesto **424c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424b**) (52 mg, 0,088 mmol) en DCM (7 mL) usando TFA (0,131 mL, 1,767 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424c**) (92 mg) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 489,10 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**424d**)

Se preparó el compuesto **424d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**424c**) (0,08 mmol; del paso-3 precedente) en MeOH /THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (27 mg, 0,640 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio,

después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**424d**) (3 mg, 7%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 – 7,93 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 3H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,64 – 4,58 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES+): 461,10 (M+1).

Esquema-425



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**425f**)

Paso-1: Preparación de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**425a**)

Se preparó el compuesto **425a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**257a**) (3,0 g, 9,49 mmol) en acetonitrilo (60 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (3,79 g, 11,38 mmol), una solución de Na_2CO_3 (3,01 g, 28,47 mmol) en agua (6,0 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,33 g, 1,89 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 40% de acetato de etilo en *n*-heptano), 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**425a**) (2,1 g, 56%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 – 8,11 (m, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 13,2, 6,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,25 (m, 1H), 6,80 (td, *J* = 6,1, 1,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de 3-bromo-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**425b**)

A una solución de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**425a**) (10,0 g, 25,28 mmol) en DCM (300 mL) se agregó a temperatura ambiente Br_2 (4,04 g, 25,28 mmol) y se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre tiosulfato de sodio acuoso saturado (300 mL) y se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 40% de acetato de etilo en *n*-heptano) para dar 3-bromo-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**425b**) (4,0 g, 34%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**425c**)

Se preparó el compuesto **425c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-76 a partir de 3-bromo-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**425b**) (10,0 g, 25,28 mmol) en THF (160 mL) usando $LiBH_4$ (4,04 g, 25,28 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 40% de EtOAc en *n*-heptano], 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)bencilcarbamato

de *tert*-butilo (**425c**) (3,3 g, 87%) como un aceite; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 – 7,61 (m, 2H), 7,57 – 7,43 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((3-bromo-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**425d**)

Se preparó el compuesto **425d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**425c**) (3,3 g, 7,39 mmol) en DCM (75 mL) usando trifenilfosfina (2,52 g, 9,61 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,732 g, 9,61 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 3,53 g, 9,61 mmol) en DCM (60 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((3-bromo-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**425d**) (3,40 g, 76 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 – 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,51 – 2,49 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**425e**)

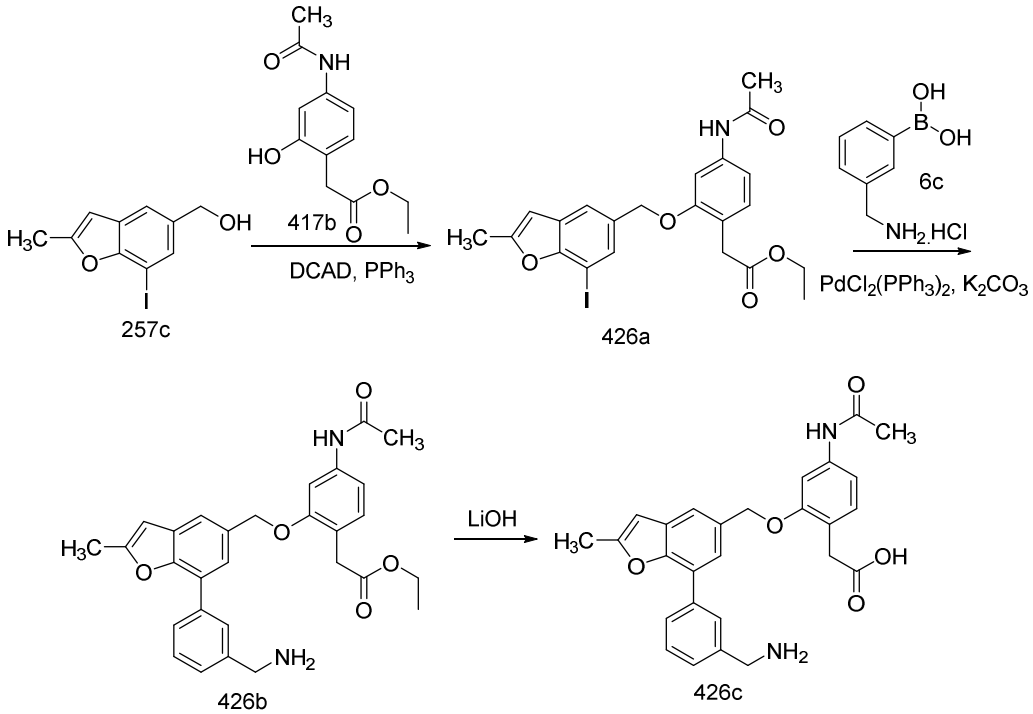
Se preparó el compuesto **425e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((3-bromo-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**425d**) (250 mg, 0,411 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,61 mL, 8,22 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**425e**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 509,10 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**425f**)

Se preparó el compuesto **425f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**425e**) (0,411 mmol, del paso-5 precedente) en THF / metanol (7 mL de cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (141 mg, 3,29 mmol) en agua (7 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa

[columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-bromo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**425f**) (91 mg, 46%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 3H), 7,98 – 7,93 (m, 1H), 7,90 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,52 (s, 3H); MS (ES+): 480,10 (M+1); MS (ES-): 478,05 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}BrNO_4 \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 56,14; H, 4,71; N, 2,62; Cl, 6,63; Encontrado: C, 56,17; H, 4,67; N, 2,58; Cl, 6,49.

Esquema-426



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**426c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**426a**)

Se preparó el compuesto **426a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metanol (**257c**) (486 mg, 1,686 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (575 mg, 2,192 mmol), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (400 mg, 1,686 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 805 mg, 2,192 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del

tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con 0 hasta 100% de acetato de en hexanos), etilo 2-(4-acetamido-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**426a**) (472 mg, 55 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,11 – 7,09 (m, 2H), 6,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 508,00 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**426b**)

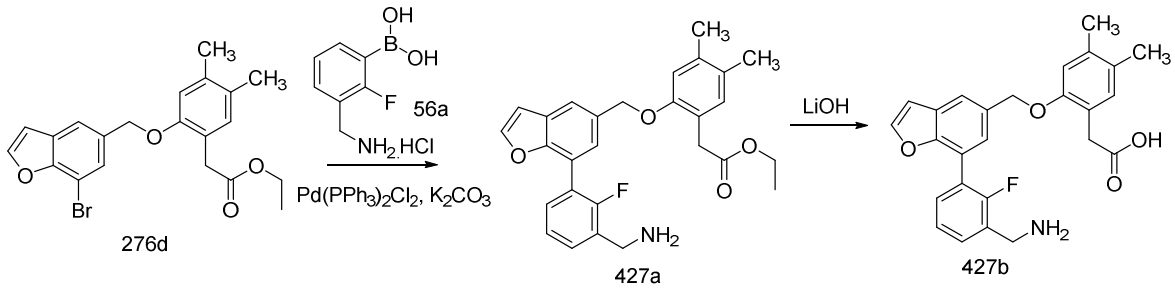
Se preparó el compuesto **426b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**426a**) (450 mg, 0,887 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (249 mg, 1,331 mmol), K_2CO_3 (368 mg, 2,66 mmol) en agua (4 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (93 mg, 0,133 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 12% de metanol en diclorometano) 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**426b**) (258 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 4H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,48 (d, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 487,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**426c**)

Se preparó el compuesto **426c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**426b**) (240 mg, 0,493 mmol) en MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (169 mg, 3,95 mmol) en agua (10 mL) y agitando durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C-18, eluyendo con 0-100% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**426c**) (157 mg, 69%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 10,00 (s, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H),

6,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,46 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H); MS (ES+): 459,20 (M+1); MS (ES-): 457,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{26}N_2O_5 \bullet HCl \bullet 1{,}25H_2O$: C, 62,67; H, 5,75; N, 5,41; Cl, 6,85; Encontrado: C, 62,86; H, 5,58; N, 5,28; Cl, 6,79.

Esquema-427



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**427b**)

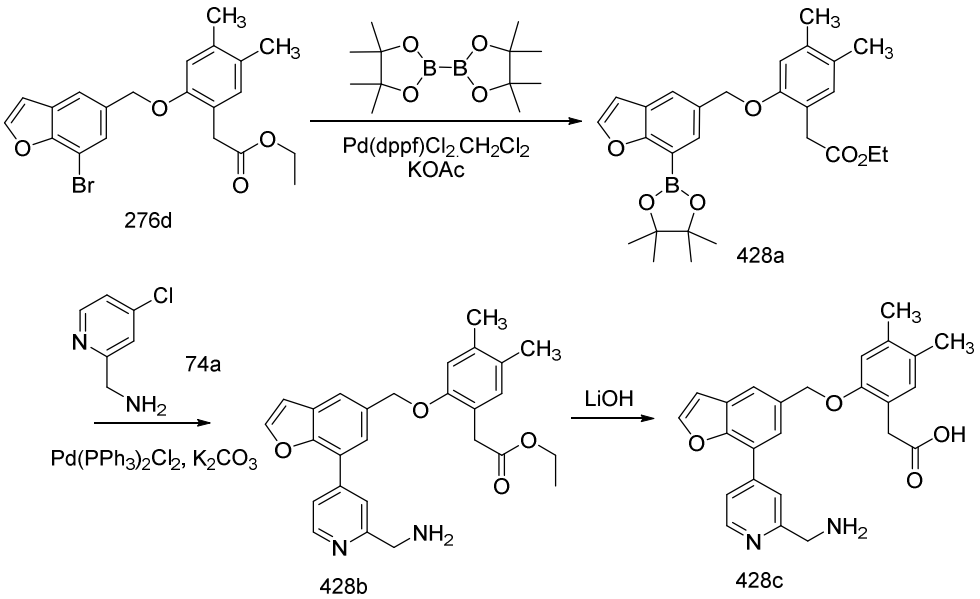
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**427a**)

Se preparó el compuesto **427a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276d**) (400 mg, 0,959 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (295 mg, 1,438 mmol), K_2CO_3 (397 mg, 2,88 mmol) en agua (0,5 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (101 mg, 0,144 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-30%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**427a**) (232 mg, 52 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,77; MS: 362,20 (M + 1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**427b**)

Se preparó el compuesto **427b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**427a**) (210 mg, 0,455 mmol) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (117 mg, 2,73 mmol) en agua (10 mL) y agitando durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (C-18, eluyendo con 0-100% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**427b**) (91 mg, 46%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 3H), 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,49; MS (ES+): 434,20 (M+1); MS (ES-): 432,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{24}FNO_4 \bullet HCl \bullet 0{,}75H_2O$: C, 64,59; H, 5,53; N, 2,90; Cl, 7,33; Encontrado: C, 64,93; H, 5,31; N, 2,81; Cl, 6,99.

Esquema-428



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**428c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**428a**)

Se preparó el compuesto **428a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**276d**) (1,00 g, 2,396 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,913 g, 3,59 mmol), acetato de potasio (0,706 g, 7,19 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,196 g, 0,240 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-12%], 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**428a**) (939 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: (ES+): 487,20 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**428b**)

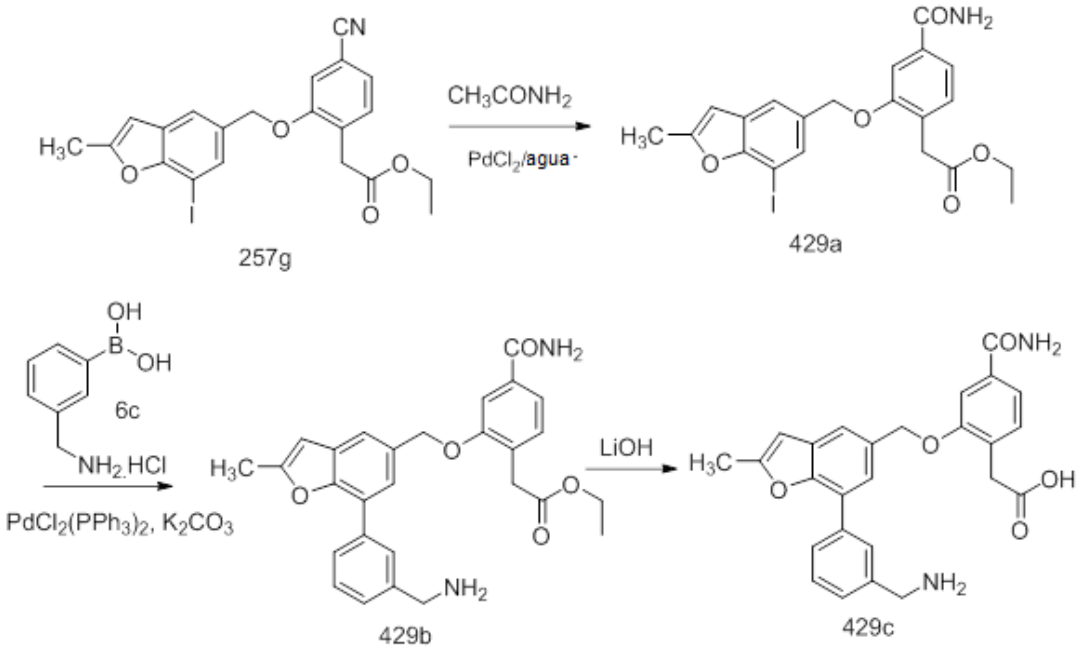
Se preparó el compuesto **428b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**428a**) (450 mg, 0,969 mmol) en dioxano (10 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (138 mg, 0,969 mmol), K_2CO_3 (402 mg, 2,91 mmol) en agua (1 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (102 mg, 0,145 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 hasta 100%) luego diclorometano/DMA 80 (0 hasta 25%)], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**428b**) (50 mg, 12 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 445,15 (M+1)

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**428c**)

Se preparó el compuesto **428c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**428b**) (45 mg, 0,101 mmol) en THF / metanol (5 mL de cada

uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (26,0 mg, 0,607 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**428c**) (21 mg, 50%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 8,75 (dd, *J* = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (ES+): 417,15 (M+1); MS (ES-): 415,20 (M-1).

Esquema-429



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**429c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-carbamoil-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**429a**)

Se preparó el compuesto **429a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-238 a partir de 2-(4-ciano-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**257g**) (500 mg, 1,052 mmol) en THF (20 mL) y agua (1,5 mL), usando acetamida (373 mg, 6,31 mmol), cloruro de paladio(II) (56,0 mg, 0,316 mmol) y agitando a temperatura

ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con metanol en DCM desde 0 hasta 6%], 2-(4-carbamoil-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**429a**) (468 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,48 (d, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: 516,00 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**429b**)

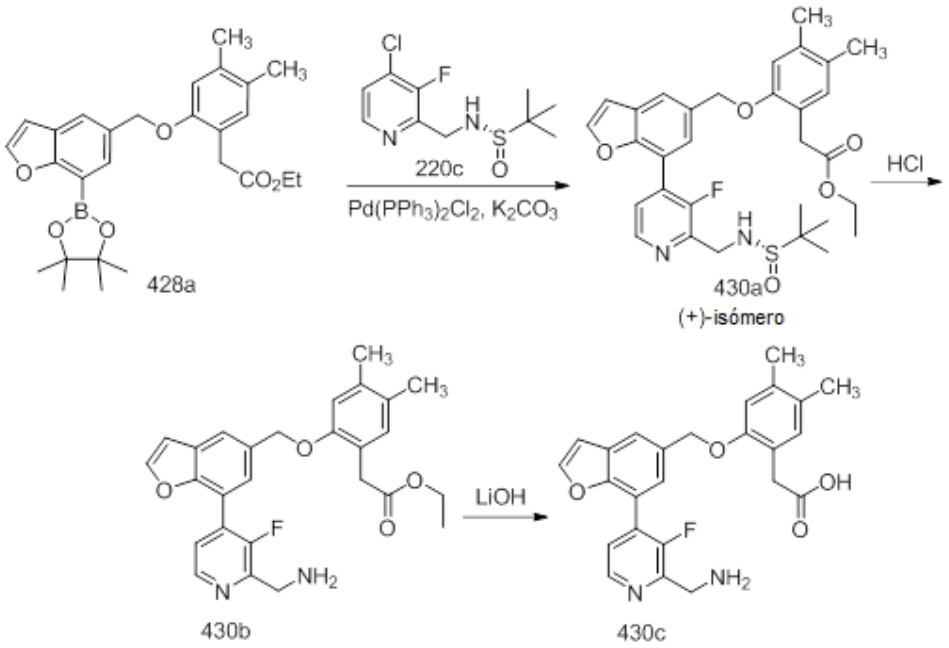
Se preparó el compuesto **429b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-carbamoil-2-((7-iodo-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**429a**) (450 mg, 0,912 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (256 mg, 1,368 mmol), K_2CO_3 (378 mg, 2,74 mmol) en agua (4 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (96 mg, 0,137 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 10% de metanol en diclorometano), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**429b**) (262 mg, 61 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,81 – 7,78 (m, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 5H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: 473,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**429c**)

Se preparó el compuesto **429c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**429b**) (250 mg, 0,529 mmol) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (136 mg, 3,17 mmol) en agua (10 mL) y agitando durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 cromatografía en columna con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**429c**) (151 mg, 64%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio por D_2O) δ 7,94 –

7,87 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 3H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H); MS (ES+): 445,15 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{24}N_2O_5$,1,45HCl,1,5H_2O: C, 59,55; H, 5,47; Cl, 9,80; N, 5,34; Encontrado: C, 59,42; H, 5,53; Cl, 9,59; N, 5,37.

Esquema-430



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**430c**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**430a**)

Se preparó el compuesto **430a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4,5-dimetil-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**428a**) (430 mg, 0,926 mmol) en dioxano (15 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (294 mg, 1,111 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (97 mg, 0,139 mmol) y una solución de K_2CO_3 (384 mg, 2,78 mmol) en agua (1,2 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40g, eluyendo con 0 hasta 3% de metanol en DCM), (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-

dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**430a**) (448 mg, 85 % de rendimiento); MS: 567,30 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +36,667 (c = 0,06, MeOH).

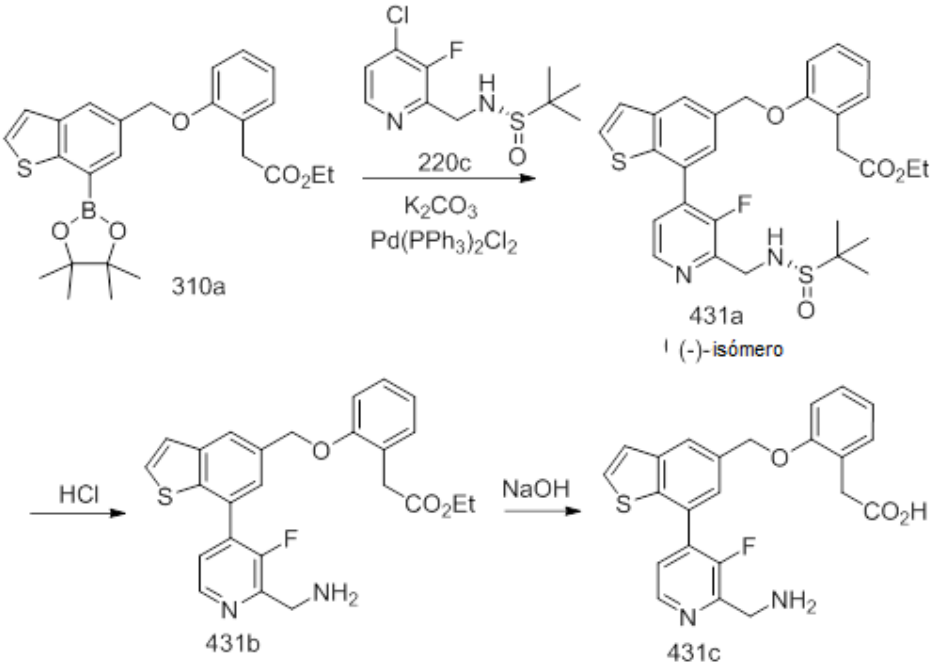
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**430b**)

A una solución de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**430a**) (420 mg, 0,741 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se agregó HCl concentrado (0,741 mL, 2,223 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**430b**); MS (ES+): 463,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**430c**)

Se preparó el compuesto **430c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acetato de etilo (**430b**) (0,741 mmol, del paso-2 precedente) en MeOH/THF (7 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (254 mg, 5,93 mmol) en agua (7 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, eluyendo con (1:0 hasta 0:1) MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4,5-dimetilfenil)acético (**430c**) (83 mg, 26%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 – 8,51 (m, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,43; MS (ES+): 435,20 (M+1); MS (ES-): 433,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4 \bullet HCl \bullet 1{,}25H_2O$: C, 60,85; H, 5,41; N, 5,68; Cl, 7,18; Encontrado: C, 60,63; H, 5,15; N, 5,65; Cl, 6,94.

Esquema-431



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**431c**)

Paso-1: Preparación de (-)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**431a**)

Se preparó el compuesto **431a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**310a**) (100 mg, 0,221 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (64 mg, 0,243 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,022 mmol) y una solución de K_2CO_3 (92 mg, 0,663 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM], (-)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**431a**) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 555 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -8,00 (c = 0,05, MeOH).

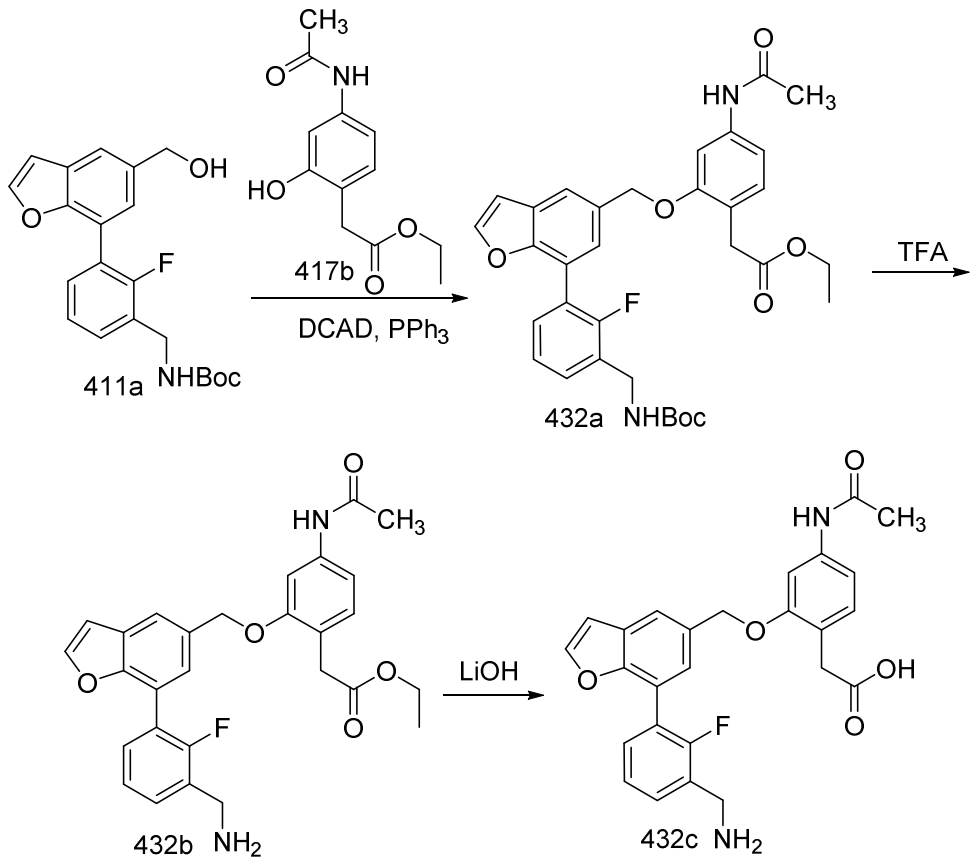
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**431b**)

A una solución de (-)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**431a**) (81 mg; del paso-1 precedente) en MeOH (2 mL) se agregó HCl en dioxano 4 M (0,553 mL, 2,211 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12g, eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM) para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**431b**) (55 mg) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 451,00 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**431c**)

Se preparó el compuesto **431c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-4 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**431b**) (55 mg, del paso-2 precedente) en MeOH (3 mL) y agua (1mL) usando NaOH (44 mg, 1,105 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con agua en acetonitrilo entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)acético (**431c**) (15 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,47 - 4,33 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 423 (M+1), (ES-): 422 (M-1).

Esquema-432



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**432c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**432a**)

Se preparó el compuesto **432a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**411a**) (352 mg, 0,948 mmol) en DCM (8 mL) usando trifenilfosfina (249 mg, 0,948 mmol), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (150 mg, 0,632 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 348 mg, 0,948 mmol) en DCM (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1), luego hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:1)], 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**432a**) (309 mg) como una goma color marrón claro; MS (ES+): 613,20 (M+1).

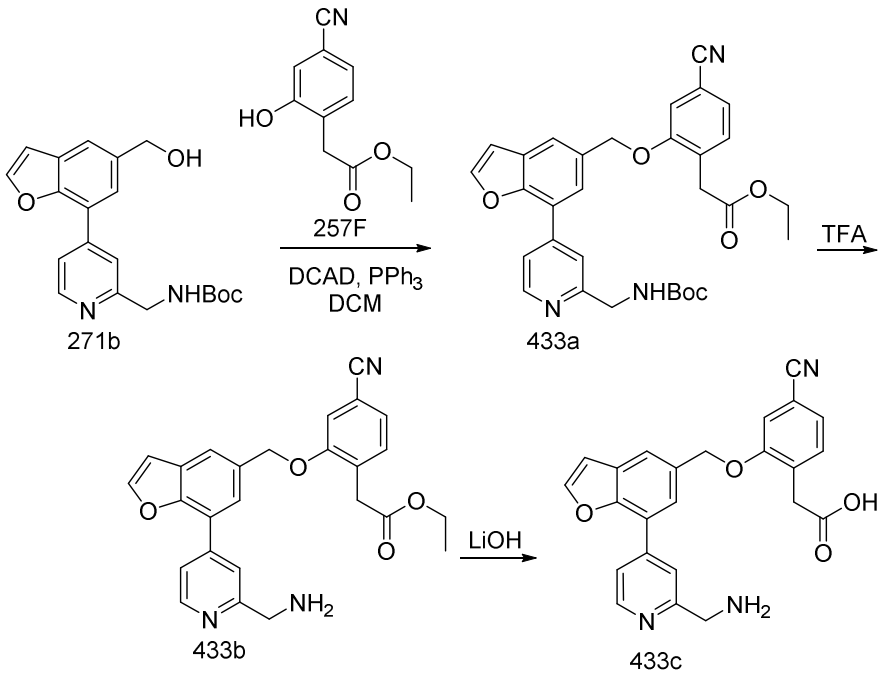
Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**432b**)

Se preparó el compuesto **432b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**432a**) (290 mg, 0,491 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,729 mL, 9,82 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**432b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 491,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**432c**)

Se preparó el compuesto **432c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**432b**) (0,491 mmol; del paso-2 precedente) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,168 g, 3,93 mmol) en agua (10 mL) y agitando durante 21 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**432c**) (45 mg, 17%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,25 – 4,07 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,20; MS (ES+): 463,10 (M+1); MS (ES-): 461,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{23}FN_2O_5 \bullet HCl \bullet 2{,}25H_2O$: C, 57,89; H, 5,32; N, 5,19; Cl, 6,57; Encontrado: C, 57,81; H, 5,27; N, 5,07; Cl, 6,30.

Esquema-433



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**433c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**433a**)

Se preparó el compuesto **433a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**271b**) (518 mg, 1,462 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (575 mg, 2,193 mmol), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**257f**) (300 mg, 1,462 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 805 mg, 2,193 mmol) en DCM (15 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**433a**) (332 mg, 42%) como una coma color rosado claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 – 8,62 (m, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,77 – 7,74 (m, 1H), 7,69 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,63 (m, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 3H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,32 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 542,20 (M+1).

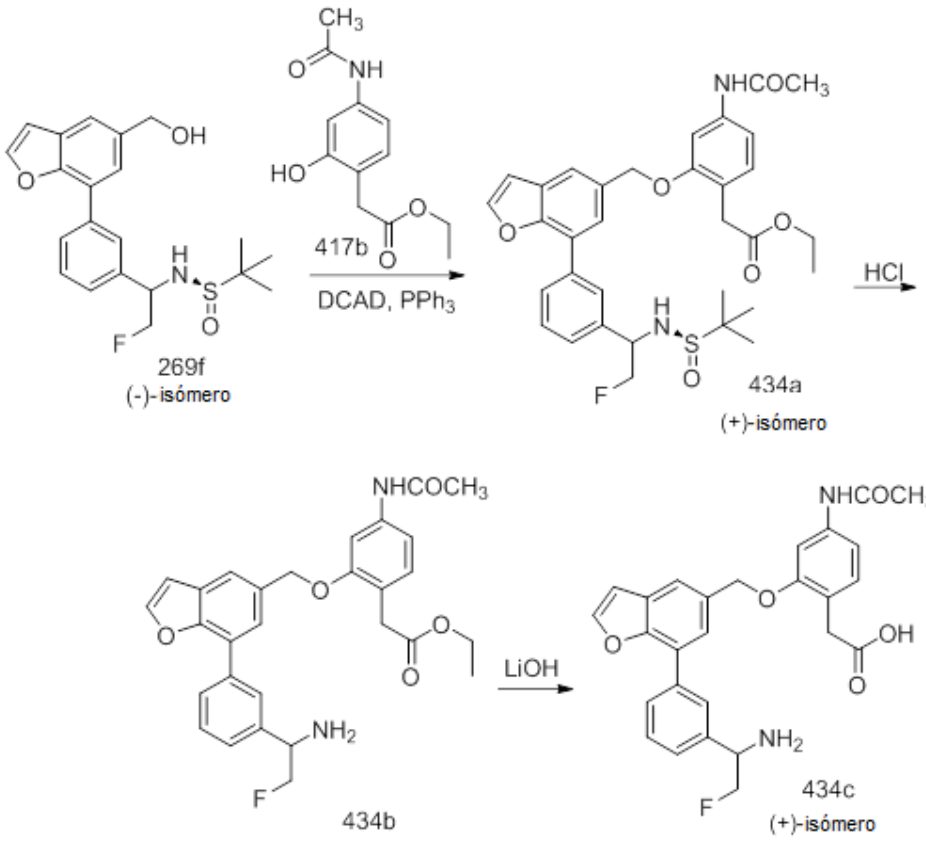
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**433b**)

Se preparó el compuesto **433b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**433a**) (110 mg, 0,203 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,302 mL, 4,06 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**433b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 442,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**433c**)

Se preparó el compuesto **433c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**433b**) (0,203 mmol; del paso-2 precedente) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,070 g, 1,624 mmol) en agua (6 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18 eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**433c**) (51 mg, 61%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 – 8,77 (m, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 414,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}N_3O_4 \bullet 1{,}75HCl \bullet 2{,}5H_2O$: C, 55,19; H, 4,97; N, 8,05; Cl, 11,88; Encontrado: C, 54,88; H, 4,67; N, 7,91; Cl, 11,92.

Esquema-434



Preparación de ácido (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**434c**)

Paso-1: Preparación de (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**434a**)

Se preparó el compuesto **434a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (-)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**269f**) (260 mg, 0,668 mmol) en DCM (8 mL) usando trifenilfosfina (219 mg, 0,835 mmol), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (132 mg, 0,556 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 306 mg, 0,835 mmol) en DCM (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 25 g, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1), luego hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:1)], (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**434a**) (150 mg, 44%) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H),

7,56 – 7,47 (m, 3H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,79 – 4,47 (m, 3H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -216,97; MS (ES+): 609,20 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +1,9 (c = 0,21, MeOH).

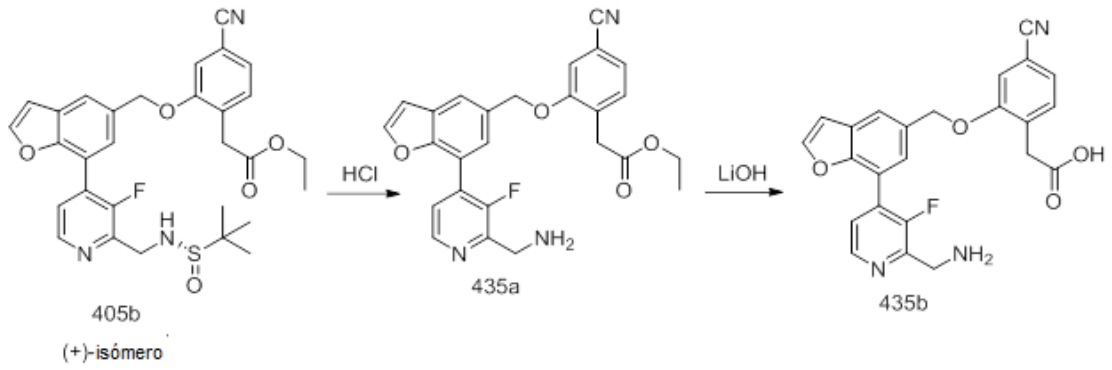
Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**434b**)

Se preparó el compuesto **434b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-405 a partir de (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**434a**) (140 mg, 0,230 mmol) en THF (7 mL) usando HCl acuoso 3 N (0,230 mL, 0,690 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**434b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 505,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**434c**)

Se preparó el compuesto **434c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**434b**) (0,23 mmol; del paso-2 precedente) en MeOH /THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,079 g, 1,840 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido (+)-2-(4-acetamido-2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**434c**) (38 mg, 35%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,89 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,97 – 4,66 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,45; MS (ES+): 477,15 (M+1); MS (ES-): 475,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{25}FN_2O_5 \bullet HCl \bullet 2{,}25H_2O$: C, 58,59; H, 5,55; N, 5,06; Cl, 6,41; Encontrado: C, 58,54; H, 5,51; N, 5,01; Cl, 6,58; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +11,11 (c = 0,27, MeOH).

Esquema-435



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**435b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**435a**)

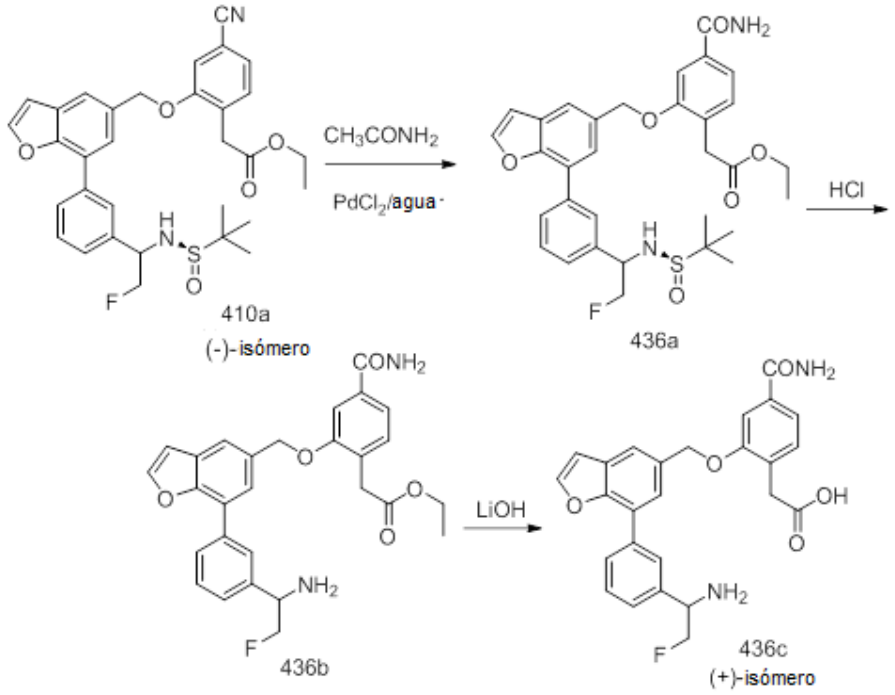
A una solución de (+)-(S)- 2-(4-ciano-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**405b**) (215 mg, 0,381 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó HCl acuoso 3 N (0,381 mL, 1,144 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**435a**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 460,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**435b**)

Se preparó el compuesto **435b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**435a**) (0,381 mmol, del paso-1 precedente) en THF/MeOH (8 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,131 g, 3,05 mmol) en agua (12 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con (1:0 hasta 0:1) MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**435b**) (112 mg, 68%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 – 8,49 (m, 3H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,44 – 4,30 (m, 2H), 3,68 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,40; MS (ES+): 432,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{24}H_{18}FN_3O_4 \bullet 1,5$

$HCl \bullet 2{,}0H_2O$: C, 55,21; H, 4,54; N, 8,05; Cl, 10,18; Encontrado: C, 54,97; H, 4,33; N, 7,93; Cl, 10,32.

Esquema-436



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**436c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-carbamoil-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**436a**)

Se preparó el compuesto **436a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-238 a partir de (-)-2-(4-ciano-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**410a**) (200 mg, 0,347 mmol) en THF (9 mL) y agua (0,8 mL), usando acetamida (123 mg, 2,081 mmol), cloruro de paladio(II) (19 mg, 0,104 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 9:1 EtOAc/MeOH en hexanos desde 0 hasta 50%), 2-(4-carbamoil-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**436a**) (73 mg, 35 %) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 – 7,81 (m,

1H), 7,74 – 7,72 (m, 1H), 7,64 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,60 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,80 – 4,43 (m, 3H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,01; MS (ES+): 595,20 (M+1).

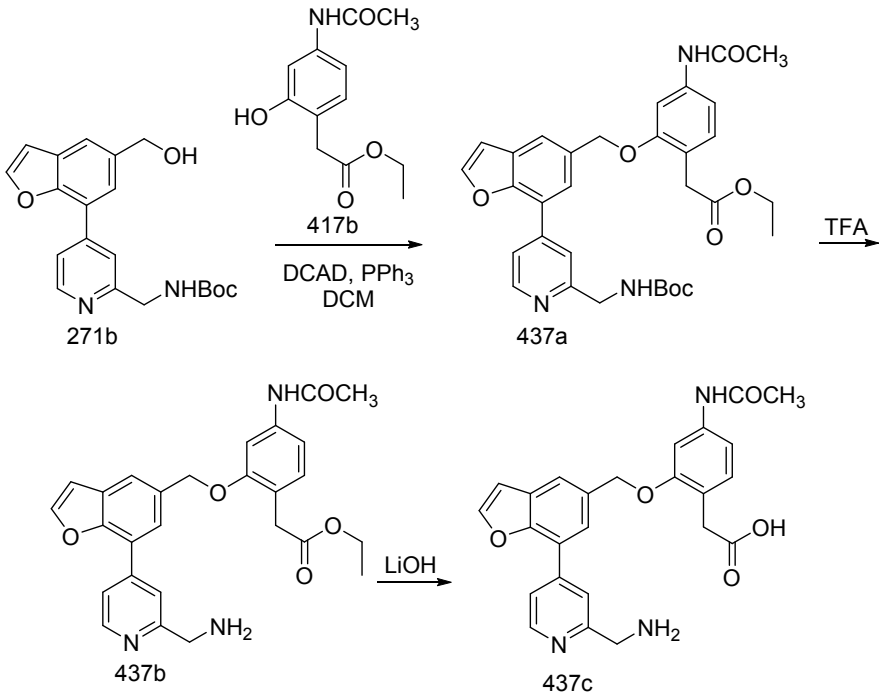
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**436b**)

A una solución de 2-(4-carbamoil-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**436a**) (65 mg, 0,109 mmol) en THF (4 mL) se agregó HCl acuoso 3 N (0,109 mL, 0,328 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**436b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 491,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**436c**)

Se preparó el compuesto **436c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**436b**) (0,109 mmol, del paso-2 precedente) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (37 mg, 0,872 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (C18, 100 g, eluyendo con (1:0 hasta 0:1) MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**436c**) (18 mg, 36%) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,88 (s, 3H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,45 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,97 – 4,68 (m, 3H), 3,65 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,61; MS (ES+): 463,15 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +7,75 (c = 0,155, MeOH).

Esquema-437



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**437c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**437a**)

Se preparó el compuesto **437a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de ((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**271b**) (269 mg, 0,759 mmol) en DCM (9 mL) usando trifenilfosfina (249 mg, 0,948 mmol), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (150 mg, 0,632 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 348 mg, 0,948 mmol) en DCM (9 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**437a**) (178 mg, 49%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,32 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 574,20 (M+1).

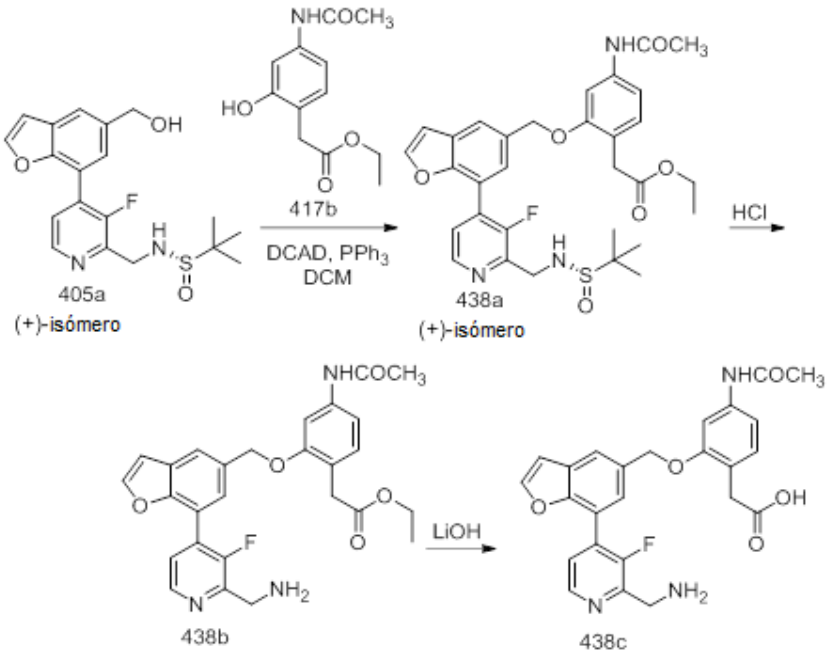
Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**437b**)

Se preparó el compuesto **437b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**437a**) (165 mg, 0,288 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,427 mL, 5,75 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**437b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 474,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**437c**)

Se preparó el compuesto **437c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**437b**) (0,288 mmol; del paso-2 precedente) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (99 mg, 2,304 mmol) en agua (6 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**437c**) (61 mg, 48%) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); MS (ES+): 446,20 (M+1); MS (ES-): 444,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}N_3O_5 \bullet 2HCl \bullet 3H_2O$: C, 52,45; H, 5,46; N, 7,34; Cl, 12,39; Encontrado: C, 52,43; H, 5,44; N, 7,23; Cl, 12,18.

Esquema-438



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**438c**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(4-acetamido-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**438a**)

Se preparó el compuesto **438a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**405a**) (286 mg, 0,759 mmol) en DCM (9 mL)/THF (3,5 mL) usando trifenilfosfina (249 mg, 0,948 mmol), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (150 mg, 0,632 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 348 mg, 0,948 mmol) en DCM (9 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos (1:0 hasta 0:1)], (+)-(S)- 2-(4-acetamido-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**438a**) (85 mg, 23%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 – 6,98 (m, 3H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,79; MS (ES+): 596,20 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +36,67 (c = 0,24, MeOH).

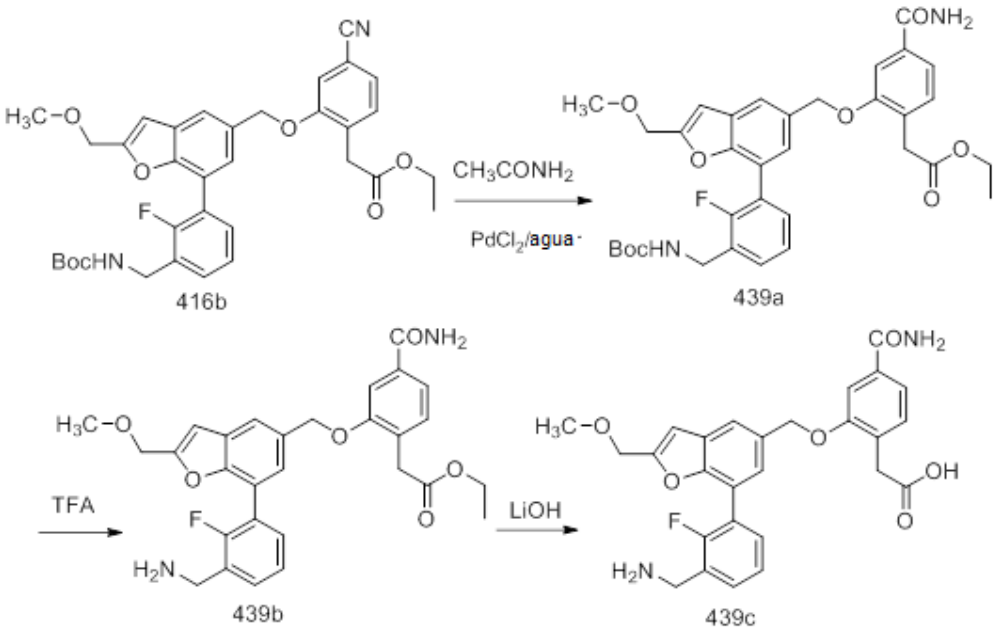
Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**438b**)

A una solución de (+)-(S)- 2-(4-acetamido-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**438a**) (80 mg, 0,134 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó HCl acuoso 3 N (0,134 mL, 0,403 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**438b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 492,10 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**438c**)

Se preparó el compuesto **438c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**438b**) (0,134 mmol, del paso-2 precedente) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (46 mg, 1,072 mmol) en agua (4 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, 100 g, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**438c**) (72 mg, 94%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 – 8,49 (m, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,46 – 4,26 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,15; MS (ES+): 464,15 (M+1); MS (ES-): 462,15 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FN_3O_5 \bullet 1{,}5HCl \bullet 3H_2O$: C, 52,48; H, 5,20; N, 7,34; Cl, 9,29; Encontrado: C, 52,56; H, 5,02; N, 7,31; Cl, 8,98.

Esquema-439



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**439c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**439a**)

Se preparó el compuesto **439a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-238 a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416b**) (300 mg, 0,498 mmol) en THF (9 mL) y agua (0,8 mL), usando acetamida (176 mg, 2,99 mmol), cloruro de paladio(II) (27 mg, 0,149 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 9:1 EtOAc/MeOH en hexanos desde 0 hasta 60%), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**439a**) (214 mg, 69 %) como un aceite ceroso blancuzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 – 7,25 (m, 8H), 7,00 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,72.

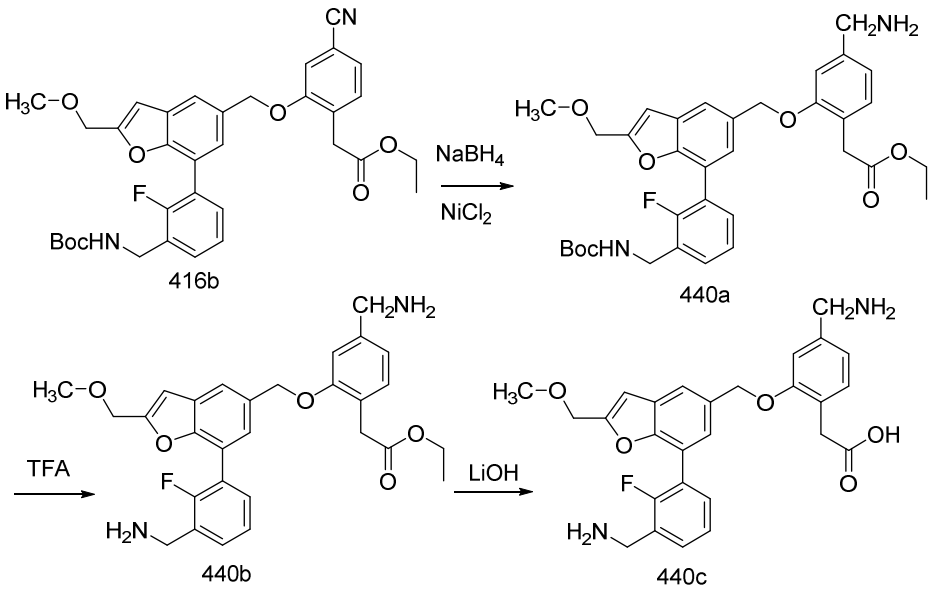
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**439b**)

Se preparó el compuesto **439b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**439a**) (180 mg, 0,290 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,431 mL, 5,80 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**439b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 521,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**439c**)

Se preparó el compuesto **439c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acetato de etilo (**439b**) (0,29 mmol, del paso-2 precedente) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,099 g, 2,320 mmol) en agua (6 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-carbamoilfenil)acético (**439c**) (80 mg, 56%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,45 (s, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); MS (ES+): 493,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{27}H_{25}FN_2O_6 \bullet HCl \bullet 3H_2O$: C, 55,62; H, 5,53; N, 4,81; Cl, 6,08; Encontrado: C, 55,89; H, 5,15; N, 4,72; Cl, 6,15.

Esquema-440



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**440c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**440a**)

Se preparó el compuesto **440a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**416b**) (400 mg, 0,664 mmol) en metanol (20 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (39 mg, 0,166 mmol) y borohidruro de sodio (151 mg, 3,98 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,143 mL, 1,327 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**440a**) (166 mg) como una goma incolora; MS (ES+): 607,30 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**440b**)

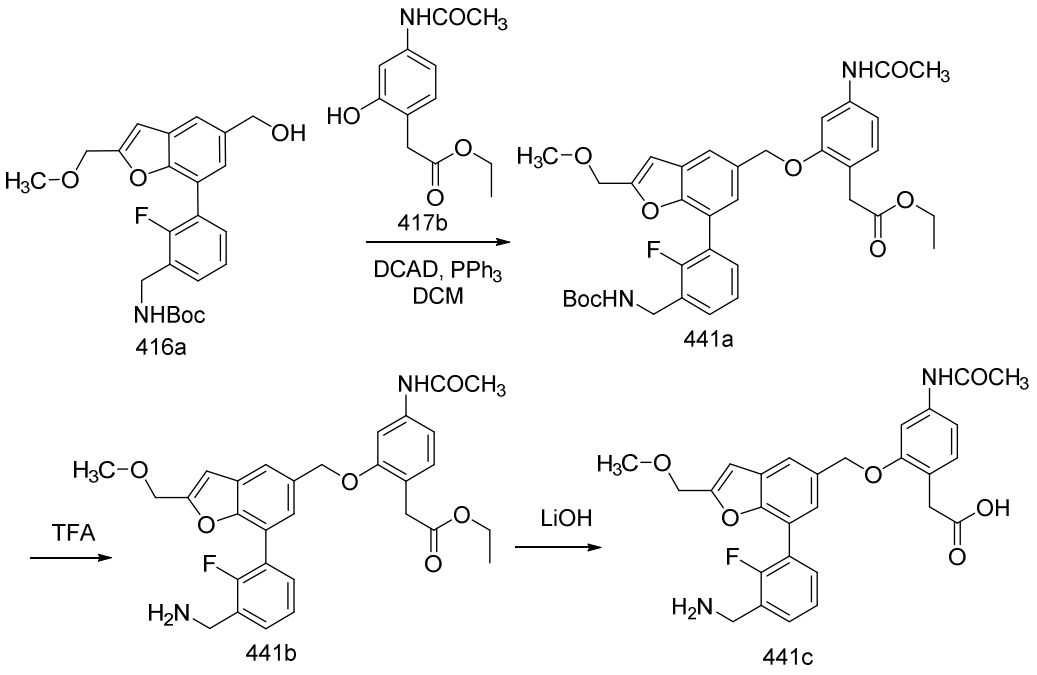
Se preparó el compuesto **440b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**440a**) (150 mg, 0,247 mmol) en DCM (12 mL) usando TFA (0,367 mL, 4,94 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-

(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**440b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 507,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**440c**)

Se preparó el compuesto **440c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**440b**) (0,247 mmol, del paso-2 precedente) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (85 mg, 1,976 mmol) en agua (6 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**440c**) (88 mg, 75%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 6H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,51 – 7,38 (m, 3H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,70; MS (ES+): 479,20 (M+1); MS (ES-): 477,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{27}FN_2O_5 \bullet 2HCl \bullet 2{,}5H_2O$: C, 54,37; H, 5,75; N, 4,70; Cl, 11,89; Encontrado: C, 54,24; H, 5,70; N, 4,76; Cl, 11,94.

Esquema-441



Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**441c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**441a**)

Se preparó el compuesto **441a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**416a**) (360 mg, 0,867 mmol) en DCM (9 mL) / THF (3,5 mL) usando trifenilfosfina (257 mg, 0,980 mmol), 2-(4-acetamido-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**417b**) (155 mg, 0,653 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 360 mg, 0,980 mmol) en DCM (9 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 50% de acetato de etilo/metanol en hexanos 9:1), 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**441a**) (195 mg, 47%) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,27 (m, 6H), 7,10 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 657,25 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**441b**)

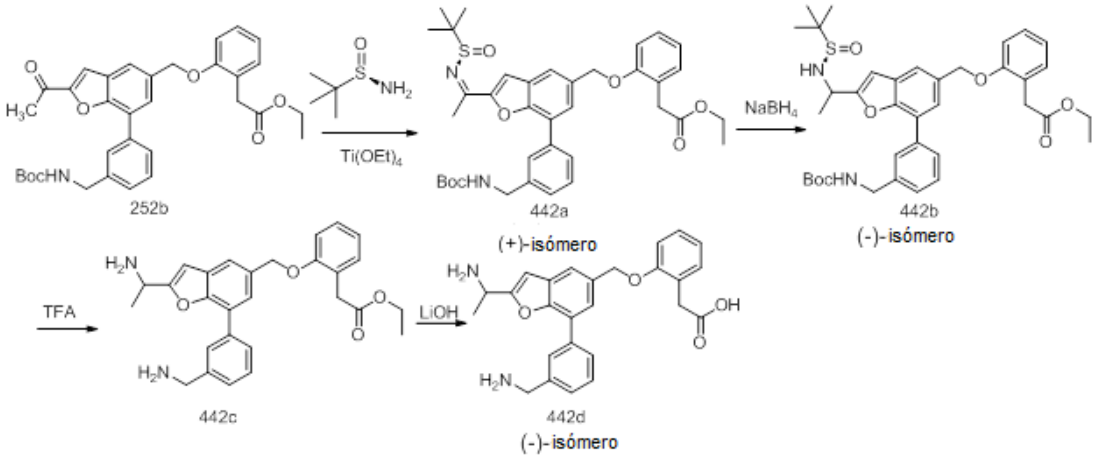
Se preparó el compuesto **441b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**441a**) (100 mg, 0,158 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,234 mL, 3,15 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**441b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 535,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**441c**)

Se preparó el compuesto **441c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**441b**) (0,158 mmol, del paso-2 precedente) en THF / metanol (4 mL, 1:1 cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (54 mg, 1,264 mmol) en agua (4 mL) y agitando a temperatura ambiente durante

17,5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-acetamido-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**441c**) (72 mg, 90%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,44 (s, 3H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,23 – 4,10 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,48; MS (ES+): 507,20 (M+1); MS (ES-): 505,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{27}FN_2O_6 \bullet HCl \bullet 2{,}5H_2O$: C, 57,19; H, 5,66; N, 4,76; Cl, 6,03; Encontrado: C, 57,04; H, 5,22; N, 4,71; Cl, 5,89.

Esquema-442



Preparación de ácido (-)-2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**442d**)

Paso-1: Preparación de (+)-(R,Z)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442a**)

Se preparó el compuesto **442a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-258 a partir de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252b**) (500 mg, 0,897 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (137 mg, 1,121 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) usando tetraetoxititanio (0,376 mL, 1,793 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0

hasta 2:1)], (+)-(R,Z)- 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442a**) (391 mg, 66%) como una goma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 – 7,78 (m, 4H), 7,78 – 7,76 (m, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,19 (m, 3H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +48,00 (c = 0,3, MeOH).

Paso-2: Preparación de (-)-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442b**)

Se preparó el compuesto **442b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-258 a partir de (+)-(R,Z)- 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442a**) (350 mg, 0,530 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) usando borohidruro de sodio (41 mg, 1,059 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 10 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], (-)-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442b**) (215 mg, 61%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 3H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 5,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,67 – 4,45 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,14 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 685,20 (M+Na); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -26,67 (c = 0,06, MeOH).

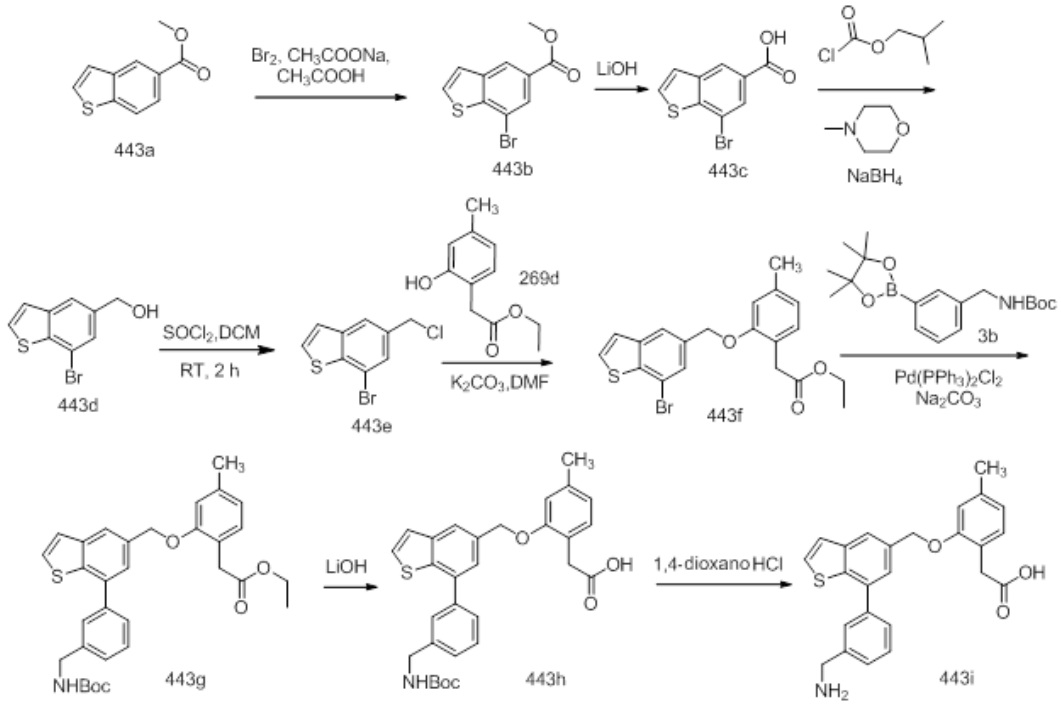
Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442c**)

Se preparó el compuesto **442c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (-)-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442b**) (200 mg, 0,302 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,448 mL, 6,03 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 459,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido (-)-2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**442d**)

Se preparó el compuesto **442d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**442c**) (0,302 mmol, del paso-3 precedente) en MeOH/THF (6 mL; 1:1) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,103 g, 2,416 mmol) en agua (6 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 20 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, 100 g, eluyendo con acetonitrilo en H_2O que contenía 0,1% HCl (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido (-)-2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**442d**) (40 mg, 31%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 – 8,70 (m, 3H), 8,52 (s, 3H), 8,27 – 8,11 (m, 1H), 7,99 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,82 – 4,65 (m, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES+): 431,10 (M+1); MS (ES-): 429,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4 \bullet HCl \bullet 0{,}5CF_3COOH \bullet 3{,}0H_2O$: C, 56,10; H, 5,84; N, 4,85; Cl, 6,13; Encontrado: C, 56,22; H, 5,89; N, 4,61; Cl, 6,09; HPLC quiral 89,06% ee; [Método: etanol/heptano 90:10 [0,1% de DEA en heptano: 0,1% de DEA en etanol], Temperatura: 15 °C, detección UV: = 242 nM; velocidad de flujo: 1mL/min; tiempo de corrida: 70 minutos; Compuesto (**452d**) (R_t = 45,273 minutos, 5,47%) Compuesto (**442d**) (R_t = 51,833 minutos; 94,53%)]; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -8,0 (c = 0,05, MeOH).

Esquema-443



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**443i**)

Paso-1: Preparación de 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (**443b**)

A una solución agitada de benzo[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (**443a**) (1,00 g, 5,20 mmol) en AcOH (20,0 mL) se agregó a temperatura ambiente acetato de sodio (1,70 g, 20,71 mmol), Br_2 (1,66 g, 10,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se volcó sobre agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 1% de EtOAc en *n*-heptano) para dar 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (**443b**) (0,80 g, 57%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxílico (**443c**)

Se preparó el compuesto **443c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxilato de metilo (**443b**) (2,20 g, 8,11 mmol) en THF/MeOH (6,6 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (0,680 g, 16,20 mmol) en agua (6,6 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 7-

bromobenzo[b]tiofen-5-carboxílico (**443c**) (2,00 g, 96 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Paso-3: Preparación de (7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metanol (**443d**)

Se preparó el compuesto **443d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 7-bromobenzo[b]tiofen-5-carboxílico (**443c**) (2,00 g, 7,77 mmol) usando N-metilmorfolina (0,868 g, 8,55 mmol) en THF (20 mL), cloroformiato de isobutilo (1,168 g, 8,55 mmol) y $NaBH_4$ (0,441 g, 11,65 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 2-4% de EtOAc en n-heptano), (7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metanol (**443d**) (1,10 g, 58%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 5,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

Paso-4: Preparación de 7-bromo-5-(clorometil)benzo[b]tiofeno (**443e**)

Se preparó el compuesto **443e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-257 a partir de (7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metanol (**443d**) (3,0 g , 12,34 mmol) en DCM (30 mL) usando $SOCl_2$ (2,93 g, 24,62 mmol), DMF (0,5 mL) y agitando la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 1-2 % de EtOAc en n-heptano), 7-bromo-5-(clorometil)benzo[b]tiofeno (**443e**) (2,90 g, 90%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 – 7,92 (m, 2H), 7,89 – 7,78 (m, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 1H), 4,98 (s, 2H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**443f**)

Se preparó el compuesto **443f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(clorometil)benzo[b]tiofeno (**443e**) (1,0 g, 3,82 mmol) usando 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (1,85 g, 9,55 mmol) en DMF (20 mL), usando K_2CO_3 (0,792 g, 5,73 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 24h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 1-3% de EtOAc en *n*-heptano), 2-(2-((7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**443f**) (1,14 g, 71%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,84 – 7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 – 6,66 (m, 2H), 5,13 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**443g**)

Se preparó el compuesto **443g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**443f**) (1,0 g, 2,38 mmol) en acetonitrilo (25 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (1,18 g, 3,57 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,167 g, 0,237 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (0,756 g, 7,14 mmol) en agua (8 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 1-3 % de EtOAc en *n*-heptano), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**443g**) (1,0 g, 77 %) como un semisólido blancuzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 5H), 7,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,84 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**443h**)

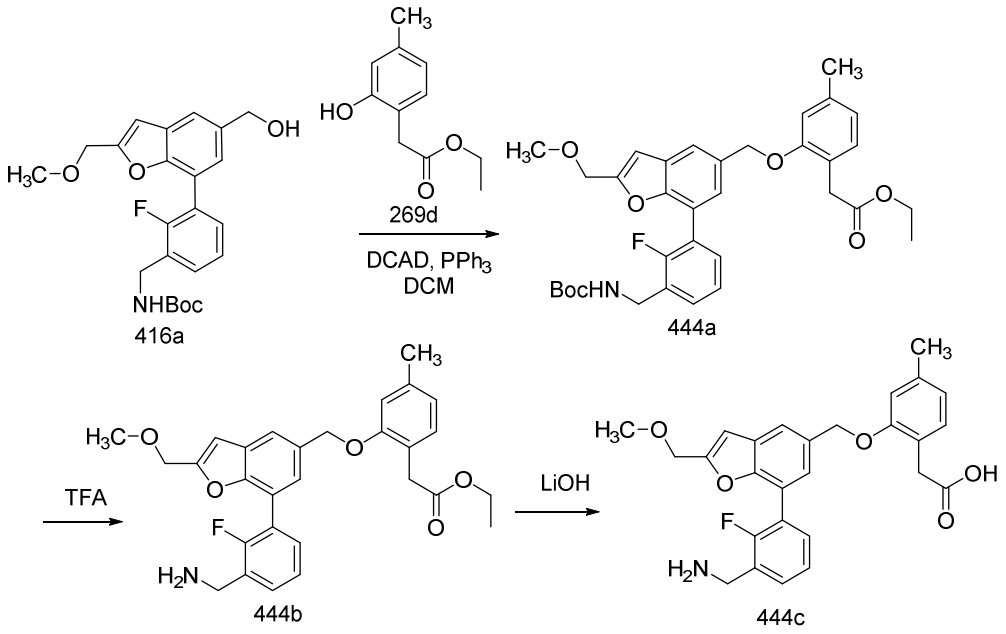
Se preparó el compuesto **443h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**443g**) (0,9 g, 1,64 mmol) en MeOH /THF (4,5 mL, 1:1 cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,173 g, 4,12 mmol) en agua (4,5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**443h**) (0,7 g, 82 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 5H), 7,31 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**443i**)

Se preparó el compuesto **443i** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de ácido 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**443h**) (0,7 g, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) usando una solución de HCl en 1,4-dioxano

(28%, 3,5 mL) y agitando durante 4 h a temperatura ambiente. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**443i**) (22 mg) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 – 7,49 (m, 4H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (ES+): 418,10 (M+1); MS (ES-): 416,10 (M-1).

Esquema-444



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**444c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**444a**)

Se preparó el compuesto **444a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**416a**) (513 mg, 1,236 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (405 mg, 1,545 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (200 mg, 1,03 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 567 mg, 1,545 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior

y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 3:1 hasta 1:1)], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**444a**) (413 mg, 68%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,27 (m, 5H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,01; MS (ES+): 614,20 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**444b**)

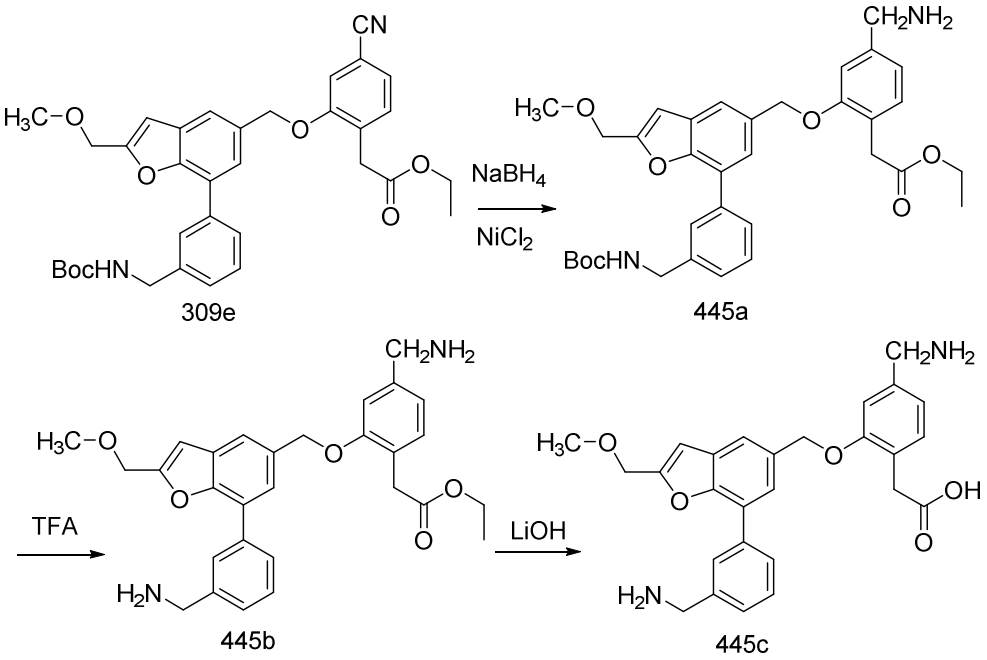
Se preparó el compuesto **444b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**444a**) (395 mg, 0,668 mmol) en DCM (20 mL) usando TFA (0,992 mL, 13,35 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**444b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 492,20 (M + 1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**444c**)

Se preparó el compuesto **444c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**444b**) (0,668 mmol, del paso-2 precedente) en THF / metanol (10 mL, 1:1 cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (0,229 g, 5,34 mmol) en agua (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**444c**) (165 mg, 53%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 3H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,74 – 6,70 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,73; MS (ES+): 464,20 (M+1);

MS (ES-): 462,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{26}FNO_5 \bullet HCl \bullet H_2O$: C, 62,61; H, 5,64; N, 2,70; Cl, 6,84; Encontrado: C, 62,31; H, 5,53; N, 2,86; Cl, 7,08.

Esquema-445



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**445c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**445a**)

Se preparó el compuesto **445a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**309e**) (300 mg, 0,513 mmol) en metanol (15 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (31 mg, 0,128 mmol) y borohidruro de sodio (116 mg, 3,08 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,111 mL, 1,026 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (1:0 hasta 19:1)], 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**445a**) (117 mg); MS (ES+): 589,30 (M+1).

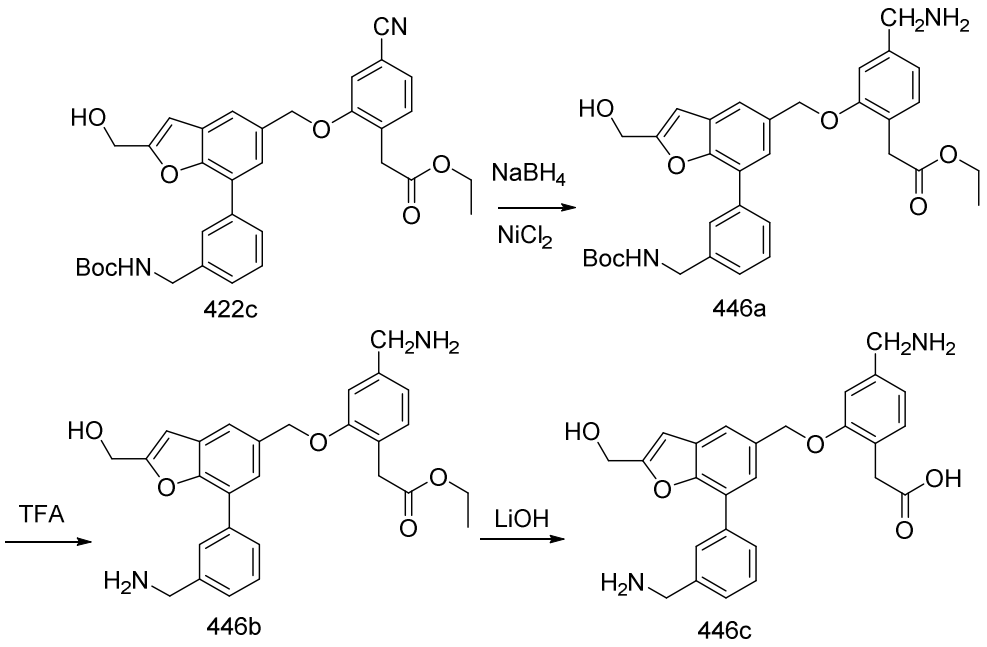
Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**445b**)

Se preparó el compuesto **445b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**445a**) (110 mg, 0,187 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,278 mL, 3,74 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**445b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 489,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**445c**)

Se preparó el compuesto **445c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**445b**) (0,187 mmol, del paso-2 precedente) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,064 g, 1,496 mmol) en agua (6 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**445c**) (53 mg, 24% en tres pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 6H), 8,02 – 7,99 (m, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ES+): 461,20 (M+1); MS (ES-): 460,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5 \bullet 2{,}0HCl \bullet 2{,}6H_2O$: C, 55,88; H, 6,11; N, 4,83; Cl, 12,22; Encontrado: C, 55,84; H, 5,84; N, 4,79; Cl, 12,00.

Esquema-446



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**446c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**446a**)

Se preparó el compuesto **446a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**422c**) (320 mg, 0,561 mmol) en metanol (15 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (33 mg, 0,140 mmol) y borohidruro de sodio (127 mg, 3,36 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,111 mL, 1,026 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (1:0 hasta 19:1)], 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**446a**) (84 mg) como una goma incolora.

Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**446b**)

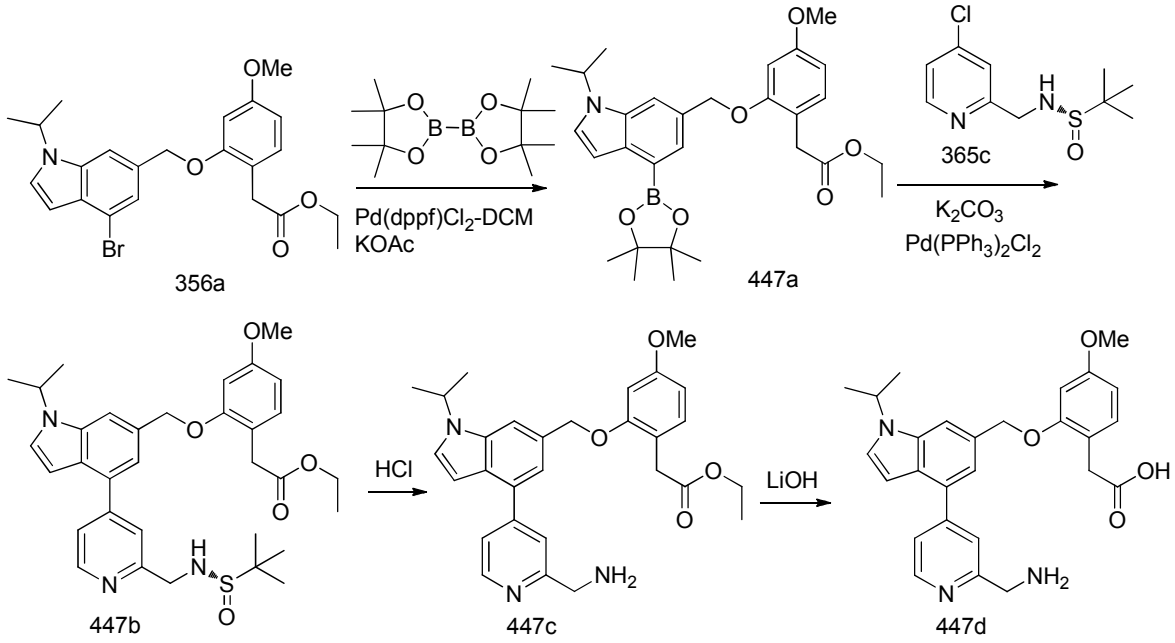
Se preparó el compuesto **446b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**446a**) (80 mg, 0,139 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,207 mL, 2,78 mmol) y agitando a temperatura ambiente

durante 20 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**446b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**446c**)

Se preparó el compuesto **446c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**446b**) (0,139 mmol, del paso-2 precedente) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,048 g, 1,112 mmol) en agua (6 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**446c**) (32 mg, 52%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 8,44 (s, 6H), 8,04 – 8,02 (m, 1H), 7,95 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,56 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 447,10 (M+1); MS (ES-): 445,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_5 \bullet 2HCl \bullet 1{,}5H_2O$: C, 57,15; H, 5,72; N, 5,13; Cl, 12,98; Encontrado: C, 57,12; H, 5,44; N, 5,13; Cl, 12,74.

Esquema-447



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**447d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447a**)

Se preparó el compuesto **447a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**356a**) (0,85 g, 1,85 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,70 g, 2,77 mmol), acetato de potasio (0,54 g, 5,54 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,23 g, 0,28 mmol) en dioxano anhidro (15 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/metanol (9:1) en hexanos entre 0-10 %], 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447a**) (0,7 g, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 3,1, 0,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,32 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 508,2 (M+1); 530,2 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447b**)

Se preparó el compuesto **447b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447a**) (350 mg, 0,69 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (204 mg, 0,83 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (73 mg, 0,10 mmol) y una solución de K_2CO_3 (286 mg, 2,07 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447b**) (300 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 592,3 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447c**)

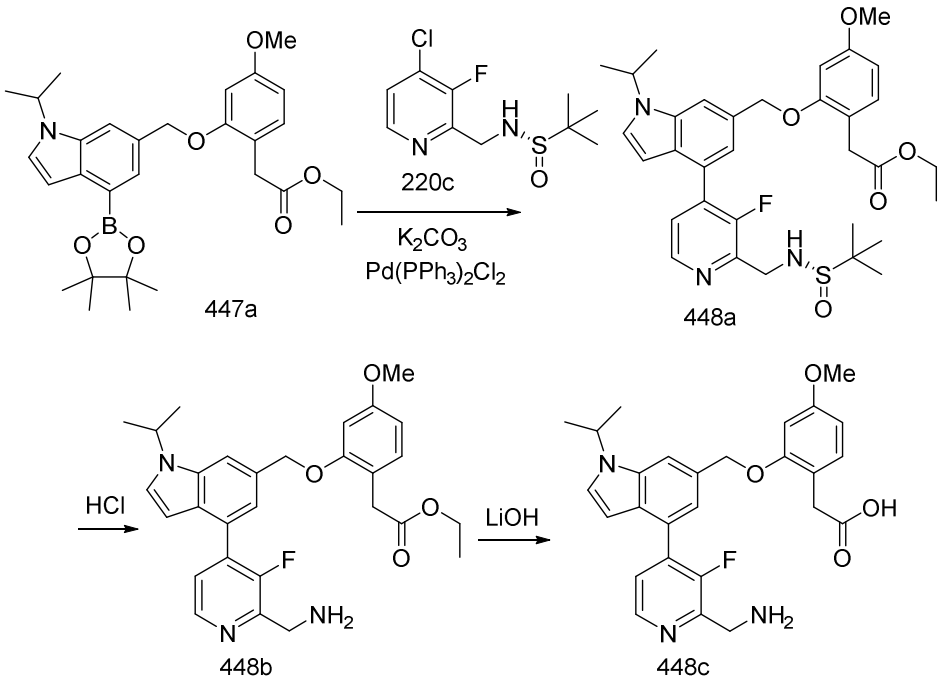
Se preparó el compuesto **447c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447b**) (300 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,380 mL, 1,52 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447c**) (170 mg, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 488,3 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**447d**)

Se preparó el compuesto **447d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447c**) (170 mg, 0,35 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio (117 mg, 2,79 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], la base libre de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**447d**)

(105 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 1H), 7,72 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,74 – 6,70 (m, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 460,2 (M+1); MS (ES-): 458,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{29}N_3O_4.H_2O$: C, 67,91; H, 6,54; N, 8,80; Encontrado: C, 68,04; H, 6,46; N, 8,80.

Esquema-448



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**448c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**448a**)

Se preparó el compuesto **448a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**447a**) (350 mg, 0,69 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (219 mg, 0,83 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (73 mg, 0,10 mmol) y una solución de K_2CO_3 (286 mg, 2,07 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio,

después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**448a**) (300 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 610,3 (M+1); 622,3 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**448b**)

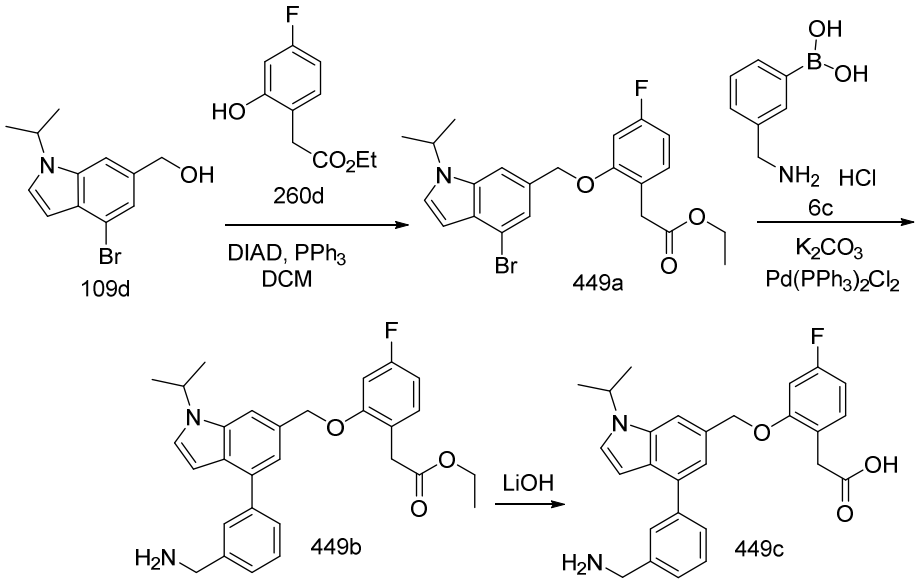
Se preparó el compuesto **448b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**448a**) (300 mg, 0,49 mmol) en DCM (5 mL) usando HCl (4 M en dioxano; 0,37 mL, 1,48 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**448b**) (240 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,82 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,95 – 3,92 (m, 2H), 3,91 – 3,86 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 506,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**448c**)

Se preparó el compuesto **448c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**448b**) (170 mg, 0,35 mmol) en MeOH/THF (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio (159 mg, 3,80 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**448c**) (135 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,82 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -130,79; MS

(ES+): 478,2 (M+1); MS (ES-): 476,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{28}FN_3O_4$,0,5H_2O: C, 66,65; H, 6,01; N, 8,64; Encontrado: C, 66,45; H, 5,96; N, 8,57.

Esquema-449



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**449c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449a**)

Se preparó el compuesto **449a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**) (1,56 g, 5,82 mmol) en THF usando trifenilfosfina (1,68 g, 6,40 mmol), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**) (1,27 g, 6,40 mmol) y DIAD (1,24 mL, 6,40 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc/metanol (9:1) en hexano entre 0-30%], 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449a**) (1 g, 38 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 – 7,63 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 3,3, 0,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,75 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 449,1 (M+1); MS (ES-): 447,0 (M-1).

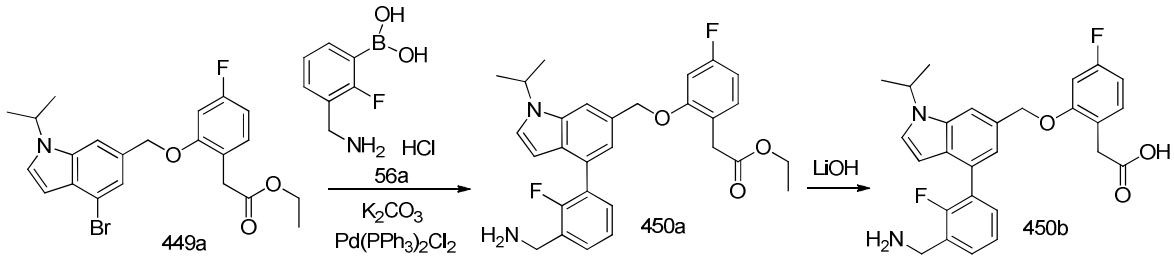
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449b**)

Se preparó el compuesto **449b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449a**) (150 mg, 0,34 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (82 mg, 0,44 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (35,2 mg, 0,05 mmol) y una solución de K_2CO_3 (139 mg, 1,00 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449b**) (110 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 475,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**449c**)

Se preparó el compuesto **449c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449b**) (110 mg, 0,23 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio (78 mg, 1,85 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**449c**) (70 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,66 – 6,55 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,81 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -115,20; MS (ES-): 445,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{27}FN_2O_3$,0,5H_2O: C, 71,19; H, 6,20; N, 6,15; Encontrado: C, 71,04; H, 6,29; N, 6,12.

Esquema-450



Hasta acá Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**450b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**450a**)

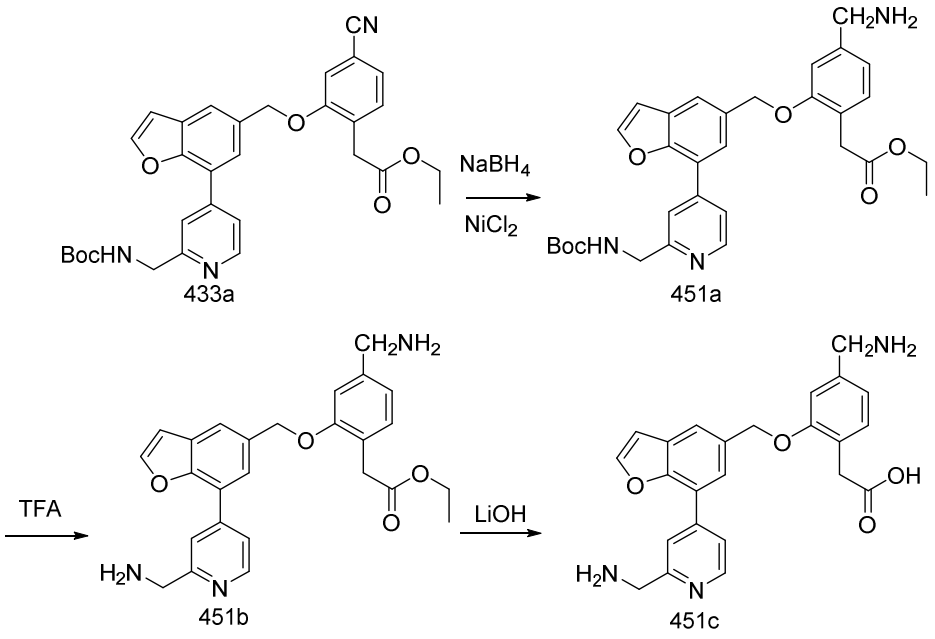
Se preparó el compuesto **450a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449a**) (150 mg, 0,34 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (89 mg, 0,44 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (35 mg, 0,05 mmol) y una solución de K_2CO_3 (139 mg, 1,00 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**450a**) (130 mg, 79 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 2H), 7,37 (td, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,31 – 6,26 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,71, 122,60; MS (ES+): 493,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**450b**)

Se preparó el compuesto **450b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**450a**) (130 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 mL), THF (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio (89 mg, 2,11 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua entre 0-100%], ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**450b**) (105 mg, 86 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,30 – 7,16 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,81 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -113,77, 121,06; MS (ES+): 465,2 (M+1); MS (ES-): 463,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{26}F_2N_2O_3$,0,25H_2O: C, 69,14; H, 5,70; N, 5,97; Encontrado: C, 69,33; H, 5,66; N, 5,67.

Esquema-451



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**451c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**451a**)

Se preparó el compuesto **451a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**433a**) (350 mg, 0,646 mmol) en metanol (20 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (38 mg, 0,162 mmol) y borohidruro de sodio (147 mg, 3,88 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,140 mL, 1,292 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol

(1:0 hasta 4:1)], 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**451a**) (83 mg) como una goma incolora.

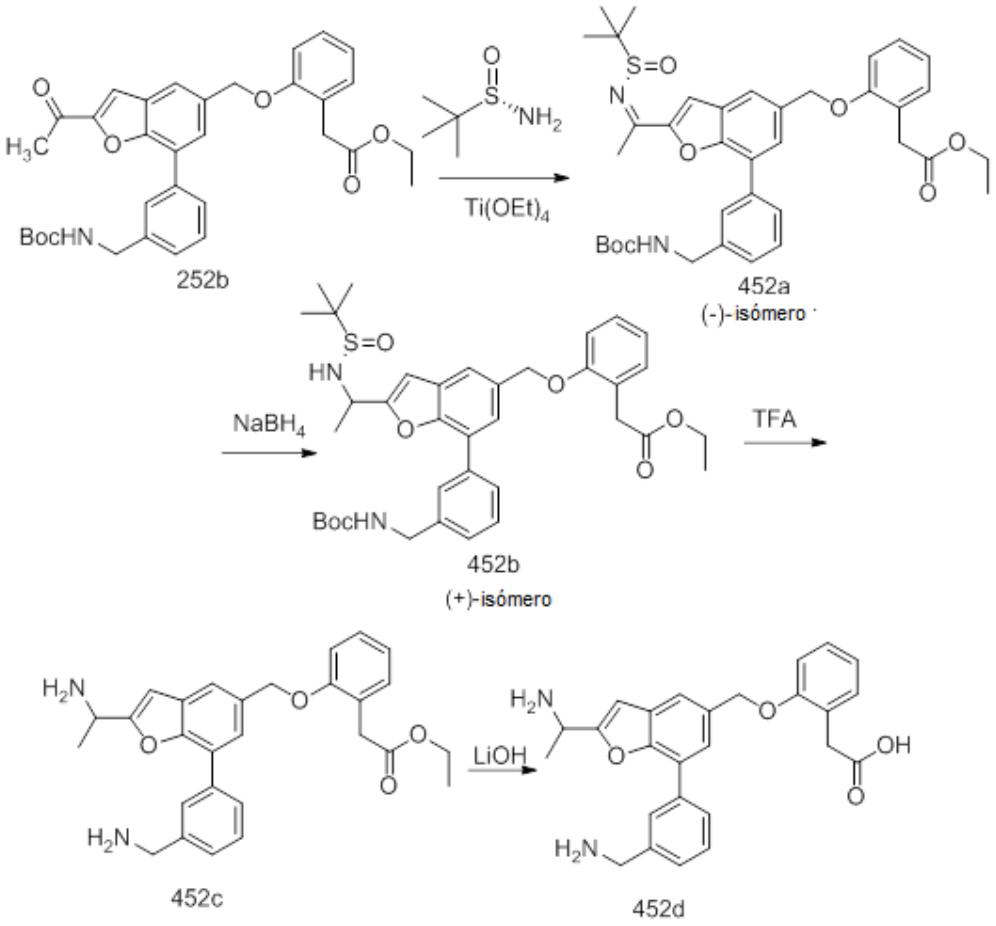
Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**451b**)

Se preparó el compuesto **451b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**451a**) (83 mg, 0,152 mmol) en DCM (8 mL) usando TFA (0,226 mL, 3,04 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 22 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**451b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 446,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**451c**)

Se preparó el compuesto **451c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**451b**) (0,068 g, 0,152 mmol) en THF/MeOH (4 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,052 g, 1,216 mmol) en agua (4 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 17 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**451c**) (38 mg, 14% en 3 pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (2s, 6H), 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 – 8,12 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 2H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 418,10 (M+1); MS (ES-): 416,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4 \bullet 2{,}75HCl \bullet 3H_2O$: C, 50,41; H, 5,60; N, 7,35; Cl, 17,05; Encontrado: C, 50,07; H, 5,53; N, 7,22; Cl, 17,01.

Esquema-452



Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**452d**)

Paso-1: Preparación de (-)-(S,Z)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452a**)

Se preparó el compuesto **452a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-258 a partir de 2-(2-((2-acetil-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**252b**) (500 mg, 0,897 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (136 mg, 1,121 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) usando tetraetoxititanio (0,376 mL, 1,793 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de (1:0 hasta 2:1)], (-)-(S,Z)-etilo 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452a**) (319 mg, 64%) como una goma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 – 7,74 (m, 5H), 7,52 – 7,39

(m, 2H), 7,34 – 7,20 (m, 3H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -45,13 (c = 0,195, MeOH).

Paso-2: Preparación de (+)-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452b**)

Se preparó el compuesto **452b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-258 a partir de (-)-(S,Z)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452a**) (300 mg, 0,454 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) usando borohidruro de sodio (35 mg, 0,908 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de (1:0 hasta 1:1)], (+)-etilo 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452b**) (160 mg, 53%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 3H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,64 – 4,48 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,14 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +14,4 (c = 0,125, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452c**)

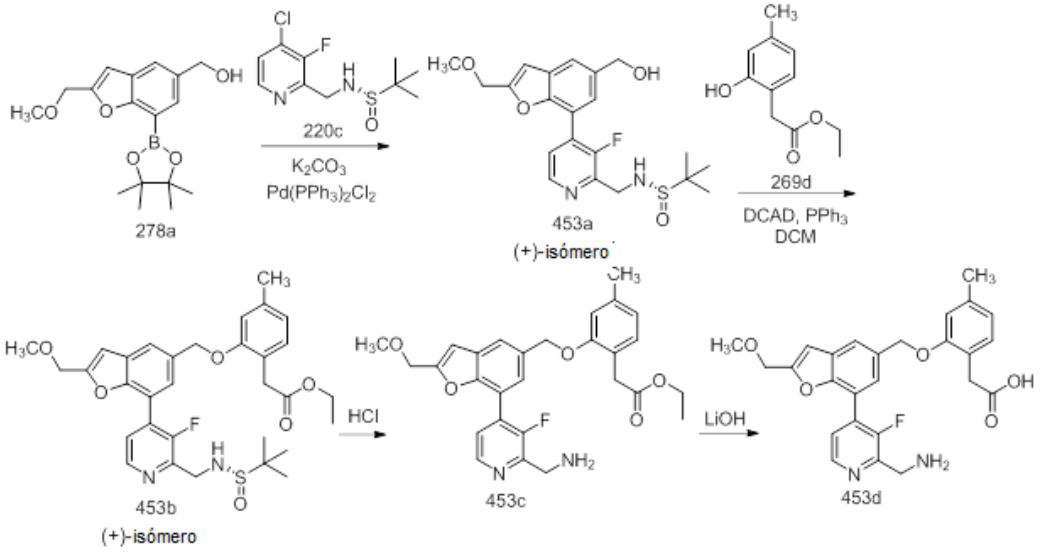
Se preparó el compuesto **452c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (+)-2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452b**) (150 mg, 0,226 mmol) en DCM (12 mL) usando TFA (0,336 mL, 4,53 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 459,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**452d**)

Se preparó el compuesto **452d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**452c**) (0,226 mmol, del paso-3 precedente) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (77 mg, 1,808 mmol) en

agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, 100 g, eluyendo con MeCN en H_2O que contenía 0,1% HCl (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((2-(1-aminoetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**452d**)(20 mg, 21%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,92 – 8,82 (m, 3H), 8,66 – 8,48 (m, 3H), 8,22 – 8,19 (m, 1H), 7,98 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,86 – 4,61 (m, 1H), 4,27 – 4,06 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,66 (d, J = 6,9 Hz, 3H); MS (ES+): 431,20 (M+1); MS (ES-): 429,15 (M-1).

Esquema-453



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**453d**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**453a**)

Se preparó el compuesto **453a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**278a**) (1,5 g, 4,71 mmol) en dioxano (25 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (1,248 g, 4,71 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,496 g, 0,707 mmol) y una solución de K_2CO_3 (1,955 g, 14,14 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 18 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento

posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:2)], (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**453a**) (517 mg, 26%) como una goma marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 5,6, 4,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,83 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,27; MS (ES+): 421,10 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +35,56 (c = 0,045, MeOH).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**453b**)

Se preparó el compuesto **453b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**453a**) (476 mg, 1,133 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (405 mg, 1,545 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (200 mg, 1,030 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 567 mg, 1,545 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**453b**) (215 mg, 35%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 – 6,95 (m, 1H), 6,75 – 6,71 (m, 1H), 5,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,43 – 4,39 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,11; MS (ES+): 597,20 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +34,78 (c = 0,115, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**453c**)

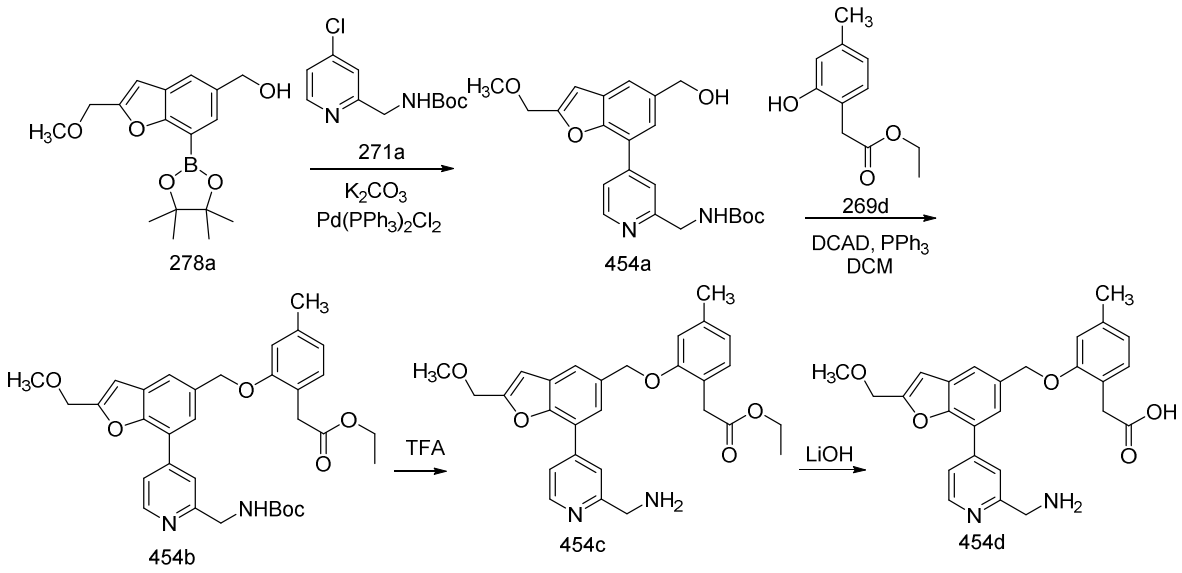
Se preparó el compuesto **453c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo

(**453b**) (205 mg, 0,344 mmol) en THF (7 mL) usando HCl (acuoso 3M; 0,344 mL, 1,031 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**453c**), que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 493,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**453d**)

Se preparó el compuesto **453d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**453c**) (0,344 mmol; del paso-3 precedente) en MeOH (7 mL), THF (7 mL) usando una solución de hidróxido de litio (0,118 g, 2,75 mmol) en agua (7 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**453d**) (81 mg, 51%) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 – 8,53 (m, 3H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,57 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,75 – 6,70 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,62; MS (ES+): 465,10 (M+1); MS (ES-): 463,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}FN_2O_5 \bullet 1{,}25HCl \bullet 1{,}75H_2O$: C, 57,66; H, 5,54; N, 5,17; Cl, 8,18; Encontrado: C, 57,68; H, 5,40; N, 5,12; Cl, 8,19.

Esquema-454



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**454d**)

Paso-1: Preparación de ((4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**454a**)

Se preparó el compuesto **454a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**278a**) (1241 mg, 3,90 mmol) en dioxano (20 mL) usando ((4-cloropiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**271a**) (885 mg, 3,65 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (384 mg, 0,547 mmol) y una solución de K_2CO_3 (1512 mg, 10,94 mmol) en agua (2,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 18 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (1:0 hasta 19:1)], ((4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**454a**) (941 mg) como una goma marrón; MS (ES+): 399,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**454b**)

Se preparó el compuesto **454b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de ((4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**454a**) (900 mg, 2,259 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (889 mg, 3,39 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (570 mg, 2,94 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1244 mg,

3,39 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)], 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**454b**) (374 mg, 19% en dos pasos) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,85 – 7,52 (m, 4H), 7,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**454c**)

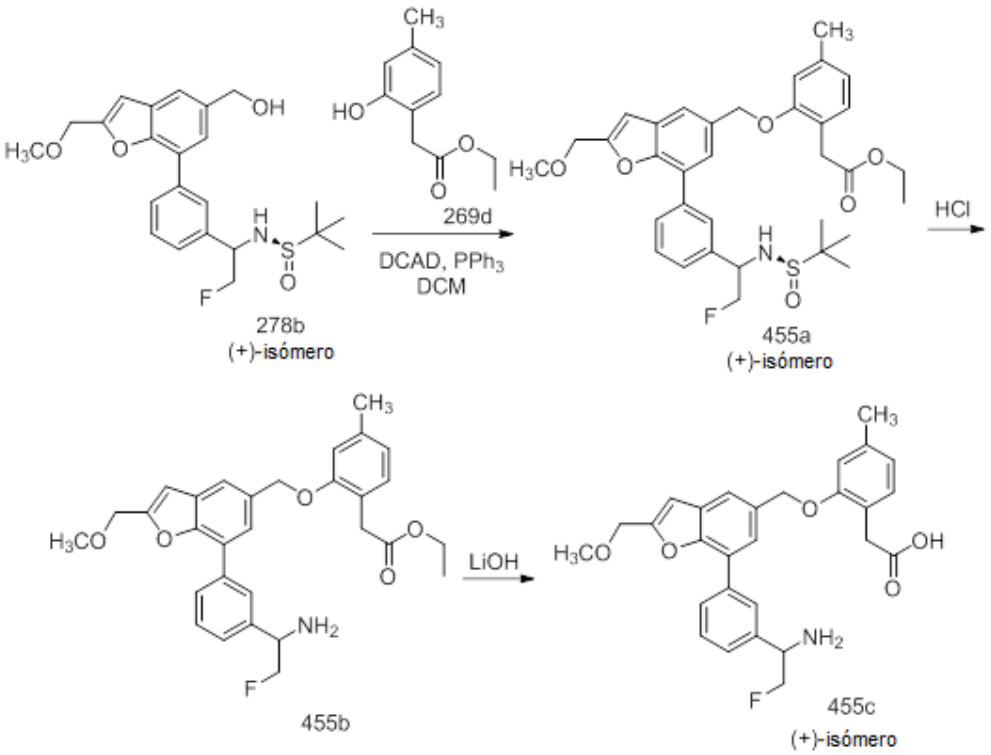
Se preparó el compuesto **454c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**454b**) (360 mg, 0,626 mmol) en DCM (25 mL) usando TFA (0,931 mL, 12,53 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 20 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**454c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 475,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**454d**)

Se preparó el compuesto **454d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**454c**) (0,626 mmol; del paso-3 precedente) en MeOH (10 mL), THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio (214 mg, 5,01 mmol) en agua (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**454d**) (161 mg, 58%) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H), 8,06 – 8,04 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,41 – 4,20 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+): 447,20 (M+1); MS (ES-): 445,20 (M-1); Análisis calculado

para $C_{26}H_{26}N_2O_5 \bullet 1{,}25HCl \bullet 1{,}75H_2O$: C, 59,64; H, 5,92; N, 5,35; Cl, 8,46; Encontrado: C, 59,67; H, 5,70; N, 5,30; Cl, 8,67.

Esquema-455



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**455c**)

Paso-1: Preparación de (+)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**455a**)

Se preparó el compuesto **455a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (+)-(R)-N-(2-fluoro-1-(3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**278b**) (1,0 g, 2,307 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (0,907 g, 3,46 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**269d**) (0,582 g, 3,00 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,270 g, 3,46 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1:0 hasta 1:1)], (+)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**455a**) (556 mg, 40%) como un sólido blanco; ^1H

RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 – 6,70 (m, 1H), 6,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,78 – 4,46 (m, 5H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -217,17; MS (ES+): 632,30 (M+Na); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +4,66 (c = 0,815, MeOH).

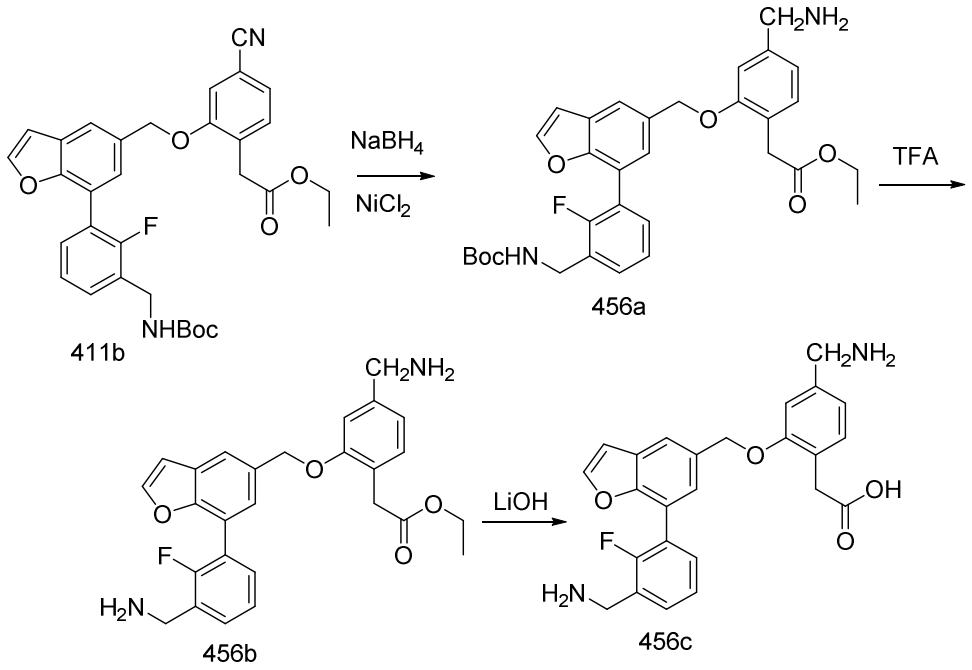
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**455b**)

A una solución agitada de (+)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**455a**) (470 mg, 0,771 mmol) en THF (15 mL) se agregó HCl acuoso 3 N (0,771 mL, 2,312 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se concentró al vacío hasta secar para dar 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**455b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 506,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**455c**)

Se preparó el compuesto **455c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**455b**) (0,771 mmol; del paso-2 precedente) en THF/MeOH (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,264 g, 6,17 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**455c**) (168 mg, 57%) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,97 (td, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 – 6,94 (m, 1H), 6,72 (ddd, J = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,99 – 4,72 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -222,70; MS (ES+): 478,20 (M+1); MS (ES-): 476,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{28}FNO_5 \bullet 0{,}95HCl \bullet 1{,}75H_2O$: C, 61,86; H, 6,02; N, 2,58; Cl, 6,19; Encontrado: C, 61,91; H, 5,71; N, 2,53; Cl, 6,07; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +14,58 (c = 0,48, MeOH).

Esquema-456



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**456c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**456a**)

Se preparó el compuesto **456a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**411b**) (310 mg, 0,555 mmol) en metanol usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (33 mg, 0,139 mmol) y borohidruro de sodio (126 mg, 3,33 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,12 mL, 1,110 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (1:0 hasta 4:1)], 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**456a**) (141 mg) como un sólido blanco; MS (ES+): 563,30 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**456b**)

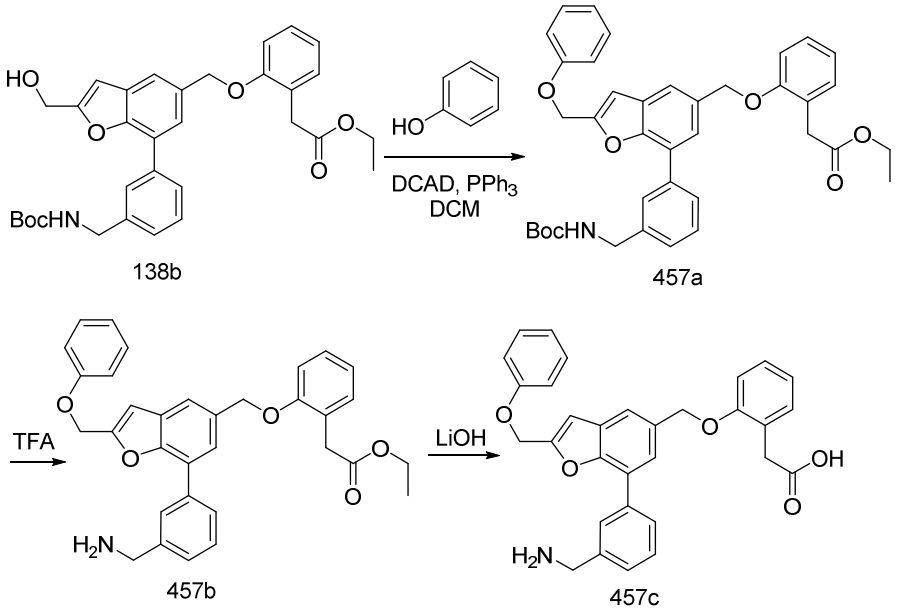
Se preparó el compuesto **456b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-

fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**456a**) (135 mg, 0,240 mmol) en DCM (8 mL) usando TFA (0,356 mL, 4,80 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 20 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**456b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 463,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**456c**)

Se preparó el compuesto **456c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**456b**) (0,111 g, 0,240 mmol) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,082 g, 1,920 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 20 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**456c**) (69 mg, 30% en 3 pasos) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,50 (s, 3H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,58 (s, 2H); MS (ES+): 435,10 (M+1); MS (ES-): 433,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_4 \bullet 2HCl \bullet 1{,}25H_2O$: C, 56,66; H, 5,23; N, 5,29; Cl, 13,38; Encontrado: C, 56,69; H, 4,98; N, 5,16; Cl, 12,84.

Esquema-457



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**457c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**457a**)

Se preparó el compuesto **457a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**138b**) (300 mg, 0,550 mmol) en DCM (8 mL) usando trifenilfosfina (216 mg, 0,825 mmol), fenol (67,3 mg, 0,715 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 303 mg, 0,825 mmol) en DCM (8 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1:0 hasta 3:1)], 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**457a**) (202 mg, 59%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 5H), 7,13 – 7,05 (m, 4H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,22 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**457b**)

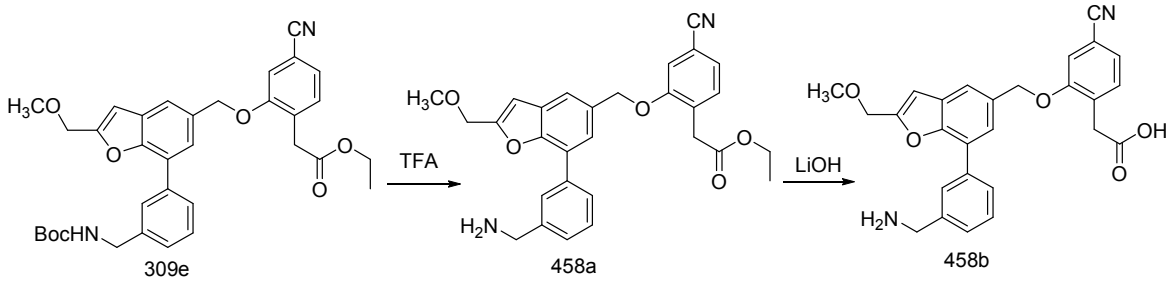
Se preparó el compuesto **457b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-

(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**457a**) (190 mg, 0,306 mmol) en DCM (15 mL) usando TFA (0,454 mL, 6,11 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**457b**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; MS (ES+): 522,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**457c**)

Se preparó el compuesto **457c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**457b**) (0,306 mmol; del paso-2 precedente) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (105 mg, 2,448 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(fenoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**457c**) (20 mg, 13%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 3H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,91 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 3H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES+): 494,15 (M+1); MS (ES-): 492,20 (M-1).

Esquema-458



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**458b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**458a**)

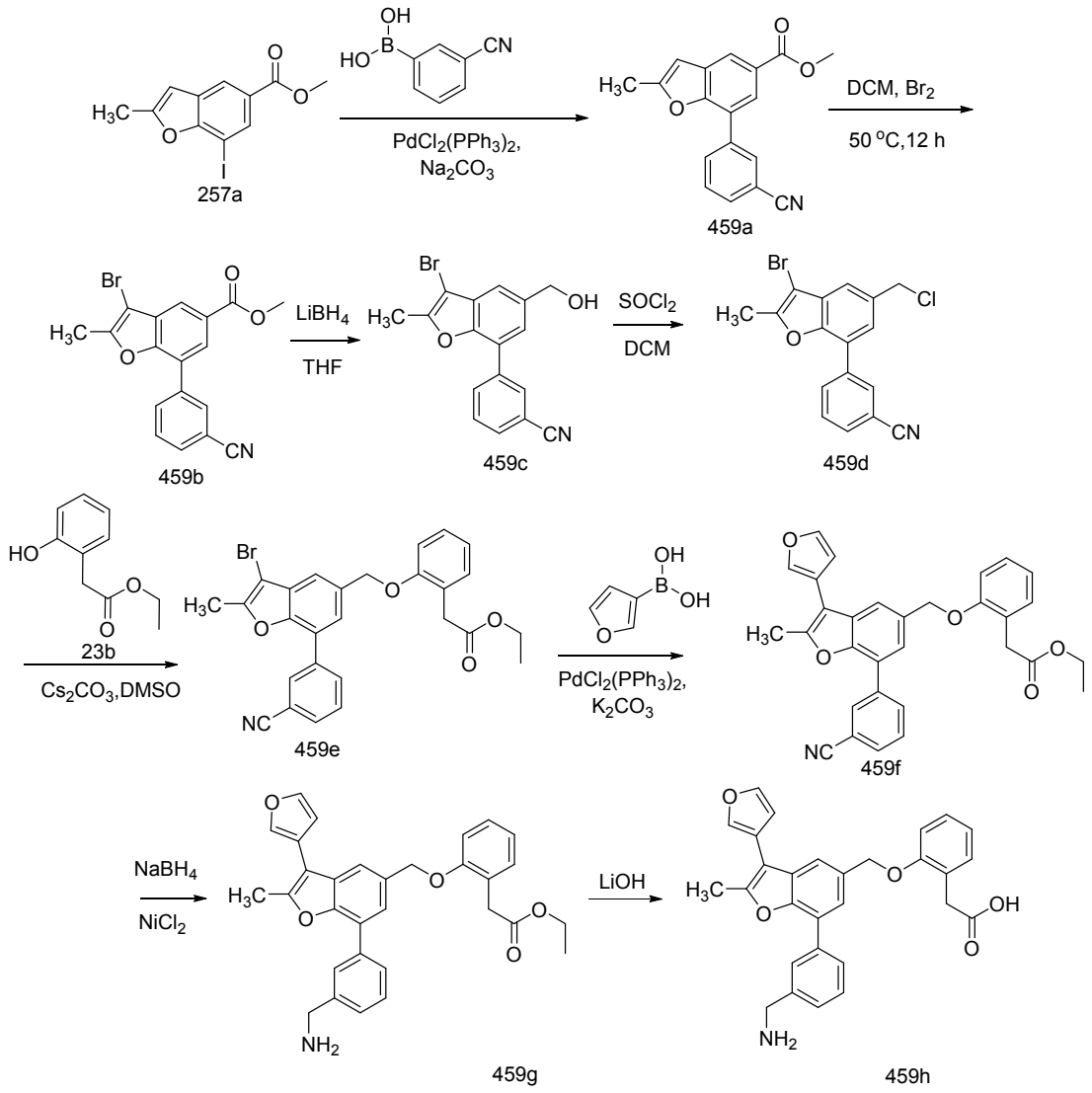
Se preparó el compuesto **458a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-

(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**309e**) (0,250 g, 0,427 mmol) en DCM (7,5 mL) usando TFA (7,5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**458a**) (0,1 g, 48 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (dd, *J* = 12,7, 5,6 Hz, 3H), 7,02 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**458b**)

Se preparó el compuesto **458b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**458a**) (0,1 g, 0,206 mmol) en THF/MeOH (7,5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (0,0173 g, 0,412 mmol) en agua (7,5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acético (**458b**) (0,015 g, 17 %) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).

Esquema-459



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**459h**)

Paso-1: Preparación de 7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**459a**)

Se preparó el compuesto **459a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 7-iodo-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**257a**) (10 g, 31,63 mmol) en acetonitrilo (60 mL) usando ácido (3-cianofenil)borónico (5,57 g, 37,96 mmol), una solución de Na_2CO_3 (310,5 g, 94,90 mmol) en agua (20,0 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,44 g, 6,32 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 40% de acetato de etilo en *n*-heptano), 7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**459a**) (6,0 g, 65%) como un aceite; ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 – 8,27 (m, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 1H), 7,82 – 7,71 (m, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de 3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**459b**)

Se preparó el compuesto **459b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-425 a partir de 7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**459a**) (1,0 g, 3,43 mmol) en DCM (30 mL) usando Br_2 (540 mg, 3,43 mmol) y calentando a 50 °C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0 hasta 40% de acetato de etilo en *n*-heptano), 3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**459b**) (1,2 g, 34%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,16 – 8,05 (m, 3H), 7,99 (ddd, *J* = 7,8, 1,9, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (td, *J* = 7,7, 0,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitrilo (**459c**)

Se preparó el compuesto **459c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-76 a partir de 3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**459b**) (1,0 g, 2,70 mmol) en THF (30 mL) usando $LiBH_4$ (0,472 g, 21,60 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 40% de EtOAc en *n*-heptano], 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitrilo (**459c**) (0,6 g, 65%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 – 8,23 (m, 1H), 8,25 – 8,12 (m, 1H), 7,91 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (td, *J* = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).

Paso-4: Preparación de 3-(3-bromo-5-(clorometil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitrilo (**459d**)

Se preparó el compuesto **459d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-257 a partir de 3-(3-bromo-5-(hidroximetil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitrilo (**459c**) (3,2 g, 9,35 mmol) en DCM (64 mL) usando $SOCl_2$ (2,22 g, 18,70 mmol) y agitando la reacción a 0 °C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 10% de EtOAc en *n*-heptano), 3-(3-bromo-5-(clorometil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitrilo (**459d**) (3,2 g, 95%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 – 8,26 (m, 1H), 8,26 –

8,16 (m, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,83 – 7,71 (m, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459e**)

Se preparó el compuesto **459e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-257 a partir de 3-(3-bromo-5-(clorometil)-2-metilbenzofuran-7-il)benzonitrilo (**459d**) (3,2 g, 8,87 mmol) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (1,59 g, 8,87 mmol) en DMF (32 mL) y usando Cs_2CO_3 (2,89 g , 8,87 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 12h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 20% de EtOAc en *n*-heptano), 2-(2-((3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459e**) (3,2 g, 72%) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dt, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-cianofenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459f**)

Se preparó el compuesto **459f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((3-bromo-7-(3-cianofenil)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459e**) (504 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) usando ácido furan-3-ilborónico (168 mg, 1,500 mmol), una solución de K_2CO_3 (415 mg, 3,00 mmol) en agua (20,0 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (140 mg, 0,2 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((7-(3-cianofenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459f**) (368 mg, 75%) como una goma amarilla; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 – 8,31 (m, 1H), 8,29 – 8,25 (m, 1H), 8,19 – 8,17 (m, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

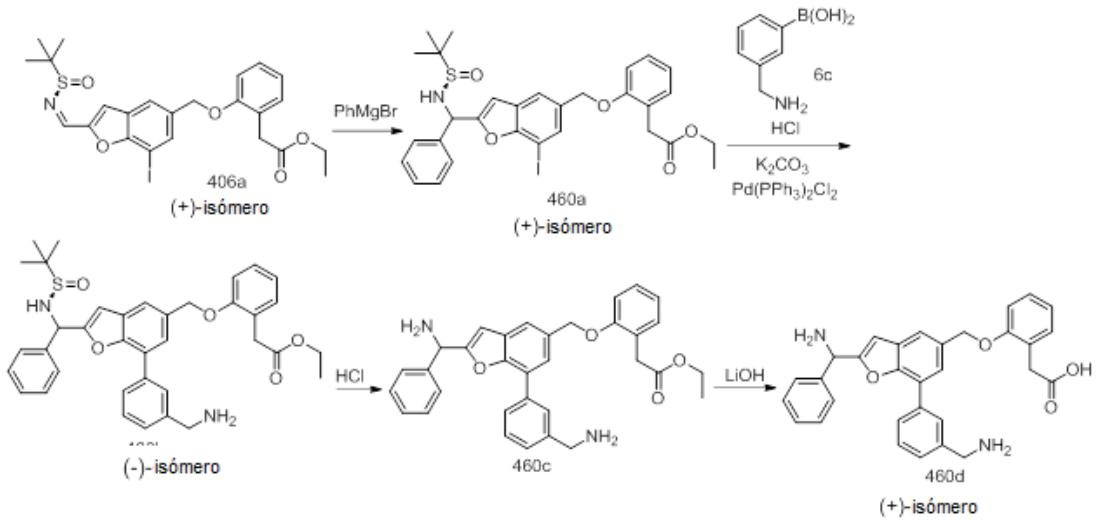
Paso-7: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459g**)

Se preparó el compuesto **459g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-256 a partir de 2-(2-((7-(3-cianofenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459f**) (350 mg, 0,712 mmol) en metanol (20 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (42 mg, 0,178 mmol) y borohidruro de sodio (162 mg, 4,27 mmol), usando N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,154 mL, 1,424 mmol) para detener. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (1:0 hasta 9:1)], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459g**) (31 mg) como un sólido amarillo claro; MS (ES+): 496,20 (M+1).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**459h**)

Se preparó el compuesto **459h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**459g**) (29 mg, 0,059 mmol) en THF / metanol (3 mL de cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (15 mg, 0,351 mmol) en agua (3 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 17 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(furan-3-il)-2-metilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**459h**) (12 mg, 44%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,20 – 8,17 (m, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,89 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,80 (m, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 3H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); MS (ES+): 468,10 (M+1); MS (ES-): 466,10 (M-1).

Esquema-460



Preparación de ácido (+)-2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**460d**)

Paso-1: Preparación de (+)-2-(2-((2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460a**)

A una solución de (+)-(R,Z)- 2-(2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**406a**) (1,4 g, 2,467 mmol) en tolueno (30 mL) enfriada a - 8 °C se agregó bromuro de fenilmagnesio (2,467 mL, 2,467 mmol), se agitó a - 8 °C durante 2 h y se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 14 h. La mezcla de reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado (60 mL), agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (120 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)] para dar (+)-2-(2-((2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460a**) (717 mg, 45%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,10 – 3,89 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 646,10 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +5,52 (c = 0,905, MeOH).

Paso-2: Preparación de (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460b**)

Se preparó el compuesto **460b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (+)-2-(2-((2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460a**) (480 mg, 0,744 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (209 mg, 1,115 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (104 mg, 0,149 mmol) y una solución de K_2CO_3 (308 mg, 2,231 mmol) en agua (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (1:0 hasta 9:1)], (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460b**) (301 mg, 65%) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 – 7,79 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 5,6, 1,7 Hz, 3H), 7,47 – 7,18 (m, 7H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 6,89 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 625,30 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = -12,17 (c = 0,115, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460c**)

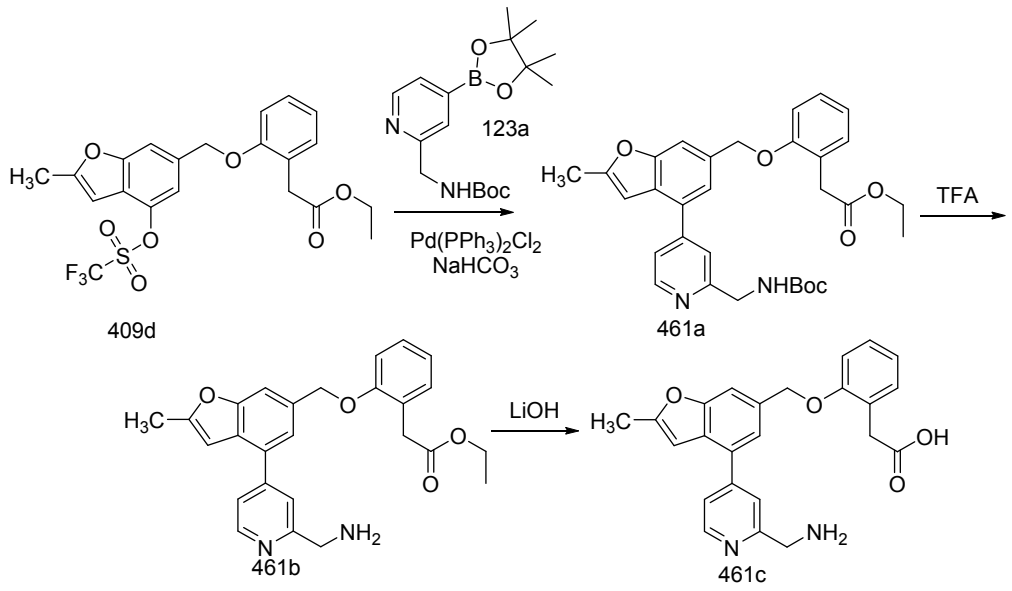
Se preparó el compuesto **460c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-10 del esquema-257 a partir de (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460b**) (280 mg, 0,448 mmol) en THF (5 mL) usando HCl acuoso 3 N (0,448 mL, 1,344 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso-4: Preparación de ácido (+)-2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**460d**)

Se preparó el compuesto **460d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**460c**) (0,448 mmol, del paso-3 precedente) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (123 mg, 2,87 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], ácido (+)-2-(2-((2-

(amino(fenil)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**460d**) como un sólido (129 mg, 59%) sal de HCl as a white; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 3H), 8,66 (s, 3H), 8,18 (s, 1H), 7,98 – 7,87 (m, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 4H), 7,56 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,52 – 7,39 (m, 3H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); MS (ES-): 491,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{31}H_{28}N_2O_4 \bullet 2HCl \bullet H_2O$: C, 63,81; H, 5,53; N, 4,80; Cl, 12,15; Encontrado: C, 63,89; H, 5,29; N, 4,71; Cl, 12,02; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +16,07 (c = 0,56, MeOH).

Esquema-461



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**461c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**461a**)

Se preparó el compuesto **461a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**409d**) (515 mg, 1,090 mmol) en dioxano (10 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (**123a**) (546 mg, 1,635 mmol), una solución de bicarbonato de sodio (275 mg, 3,27 mmol) en agua (1 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (230 mg, 0,327 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3,5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y purificación mediante

cromatografía flash en columna dos veces (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de metanol en DCM), (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-50%, acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**461a**) (404 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillento. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (dd, J = 5,0, 0,9 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,49 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,77 – 6,74 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,31 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,48 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 531,30 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**461b**)

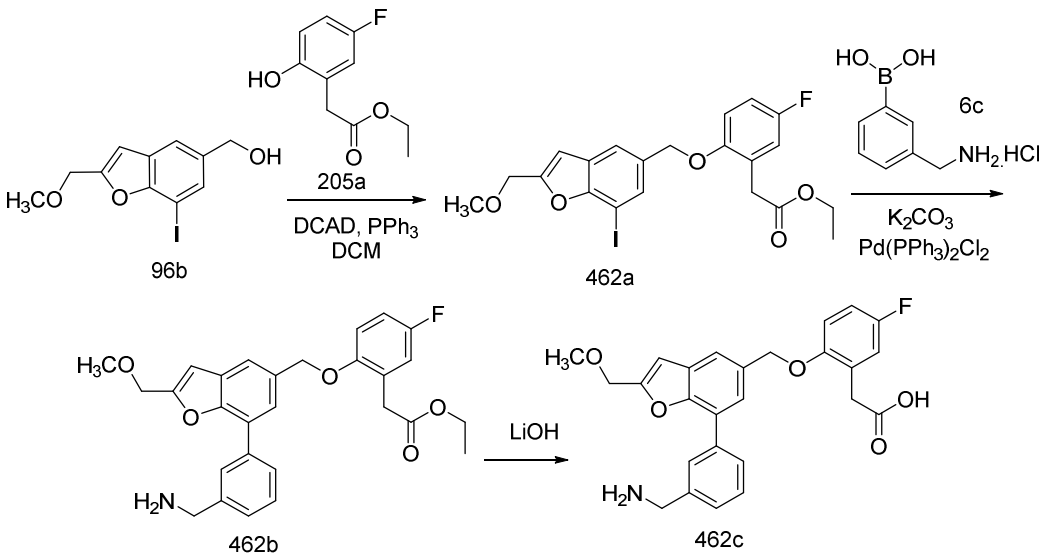
Se preparó el compuesto **461b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**461a**) (390 mg, 0,735 mmol) en DCM (25 mL) usando TFA (0,566 mL, 7,35 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con Metanol en DCM entre 0-10%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**461b**) (290 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 431,15 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**461c**)

Se preparó el compuesto **461c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**461b**) (280 mg, 0,650 mmol) en THF / MeOH (8 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (109 mg, 2,60 mmol) en agua (8 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa (columna C-18 de 50 g, eluyendo con 0 hasta 100% acetonitrilo en 0,1% HCl/agua), sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-metilbenzofuran-6-il)metoxi)fenil)acético (**461c**) (125 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H), 7,85 – 7,82 (m, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,3 Hz,

1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,94 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,36 – 4,21 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_4$,1,75HCl.H_2O: C, 59,52; H, 5,36; Cl, 12,81; N, 5,78; encontrado: C, 59,51; H, 5,21; Cl, 12,45; N, 5,83.

Esquema-462



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**462c**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**462a**)

Se preparó el compuesto **462a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (2,00 g, 6,29 mmol) en DCM (60 mL) usando trifenilfosfina (1,786 g, 6,81 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**205a**) (1,038 g, 5,24 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,501 g, 6,81 mmol) en DCM (60 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de etilo en hexanos), 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**462a**) (2,18 g, 84 % de rendimiento) como un aceite traslúcido que solidificó al dejarse en reposo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 2H), 4,03 (qd, *J* = 7,1, 0,6 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,33

(s, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,93; MS (ES+): 521,00 (M+Na).

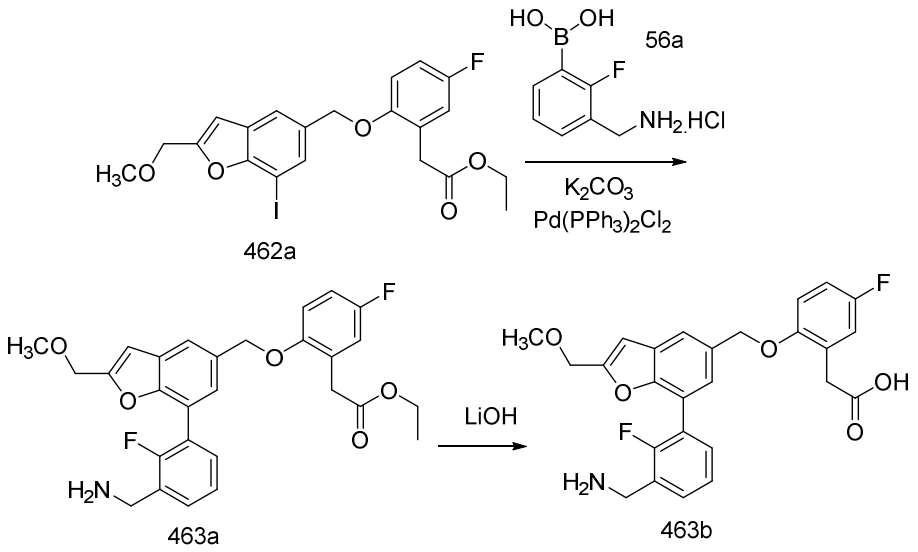
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**462b**)

Se preparó el compuesto **462b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**462a**) (400 mg, 0,803 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (226 mg, 1,204 mmol), una solución de carbonato de potasio (333 mg, 2,408 mmol) en agua (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12g, eluyendo con 0 hasta 5% de metanol en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**462b**) (70 mg, 19 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,07; MS (ES+): 478,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**462c**)

Se preparó el compuesto **462c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**462b**) (66 mg, 0,138 mmol) en THF / metanol (5 mL de cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (36 mg, 0,829 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 70%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**462c**) (30 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 3H), 7,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 3H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,07; MS (ES+): 450,2 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{24}FNO_5.HCl.H_2O$: C, 61,97; H, 5,40; Cl, 7,04; N, 2,78; Encontrado: C, 62,00; H, 5,27; Cl, 6,91; N, 2,84.

Esquema-463



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**463b**)

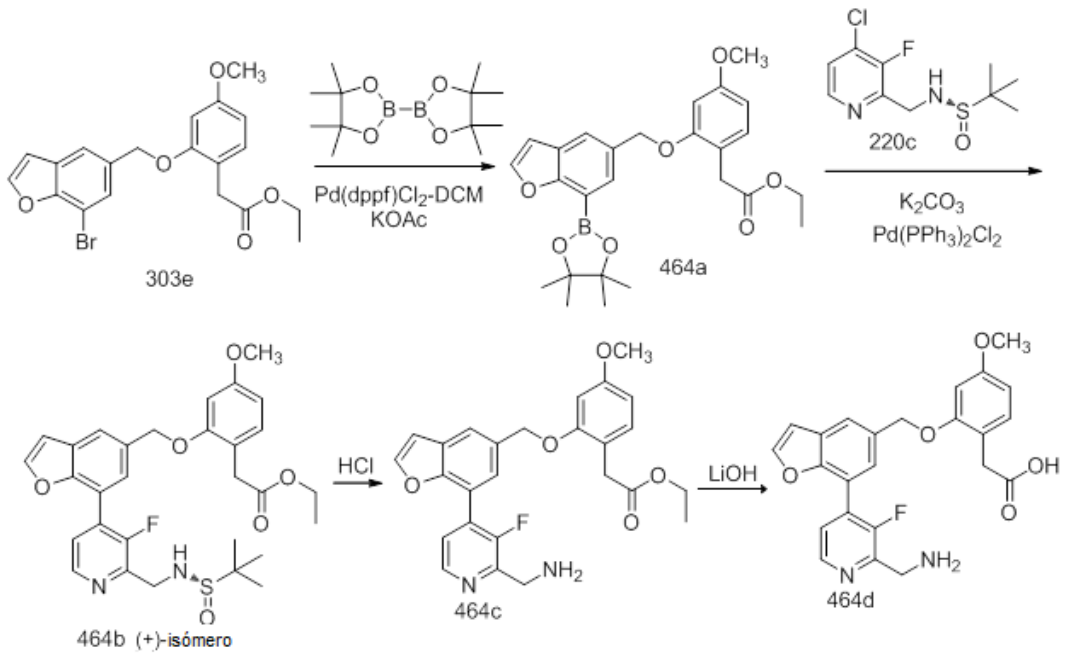
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**463a**)

Se preparó el compuesto **463a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**462a**) (400 mg, 0,803 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (136 mg, 0,803 mmol), una solución de carbonato de potasio (333 mg, 2,408 mmol) en agua (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 7% de metanol en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**463a**) (127 mg, 32 % de rendimiento) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,95, -124,03; MS (ES+): 496,10 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**463b**)

Se preparó el compuesto **463b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**463a**) (120 mg, 0,242 mmol) en THF / metanol (5 mL de cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (62 mg, 1,453 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 70%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**463b**) (84 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 3H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,68, -124,03; MS (ES+): 468,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{23}F_2NO_5$.HCl,1,25H_2O C, 59,32; H, 5,07; Cl, 6,73; N, 2,66; encontrado: C, 59,55; H, 4,93; N, 2,74; Cl, 6,81.

Esquema-464



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**464d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**464a**)

Se preparó el compuesto **464a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**) (4,0 g, 9,54 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (3,63 g, 14,31 mmol), acetato de potasio (2,81 g, 28,6 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,779 g, 0,954 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante 12 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 15% de acetato de etilo en hexanos), 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**464a**) (3,61 g, 81 % de rendimiento); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,10 – 1,00 (m, 3H).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**464b**)

Se preparó el compuesto **464b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**464a**) (1,00 g, 2,144 mmol) en dioxano (30 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (0,681 g, 2,57 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,226 g, 0,322 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,889 g, 6,43 mmol) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 3,5% de metanol en DCM), (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**464b**) (689 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido gomoso marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 2H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,99; MS (ES+): 569,20 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +28,27 (c = 0,375, MeOH).

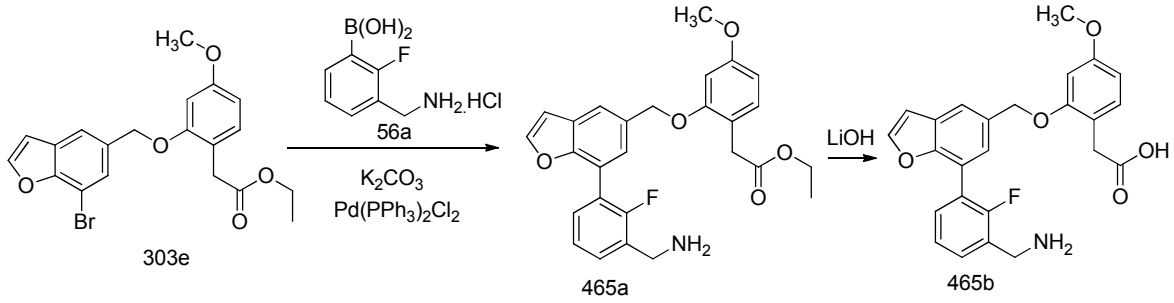
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**464c**)

Se preparó el compuesto **464c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**464b**) (650 mg, 1,143 mmol) en THF (15 mL) usando HCl (acuoso 3M; 1,143 mL, 3,43 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**464c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 – 8,52 (m, 5H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,55; MS (ES+): 465,15 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**464d**)

Se preparó el compuesto **464d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**464c**) (1,143 mmol; del paso-3 precedente) en MeOH/THF (10 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio (392 mg, 9,14 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**464d**) (353 mg, 71%) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,66 – 8,59 (m, 4H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,44 – 4,24 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,40; MS (ES+): 437,10 (M+1); MS (ES-): 435,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}FN_2O_5 \bullet 1{,}1HCl \bullet 1{,}25H_2O$: C, 57,76; H, 4,97; N, 5,61; Cl, 7,81; Encontrado: C, 57,56; H, 5,09; N, 5,64; Cl, 7,95.

Esquema-465



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**465b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**465a**)

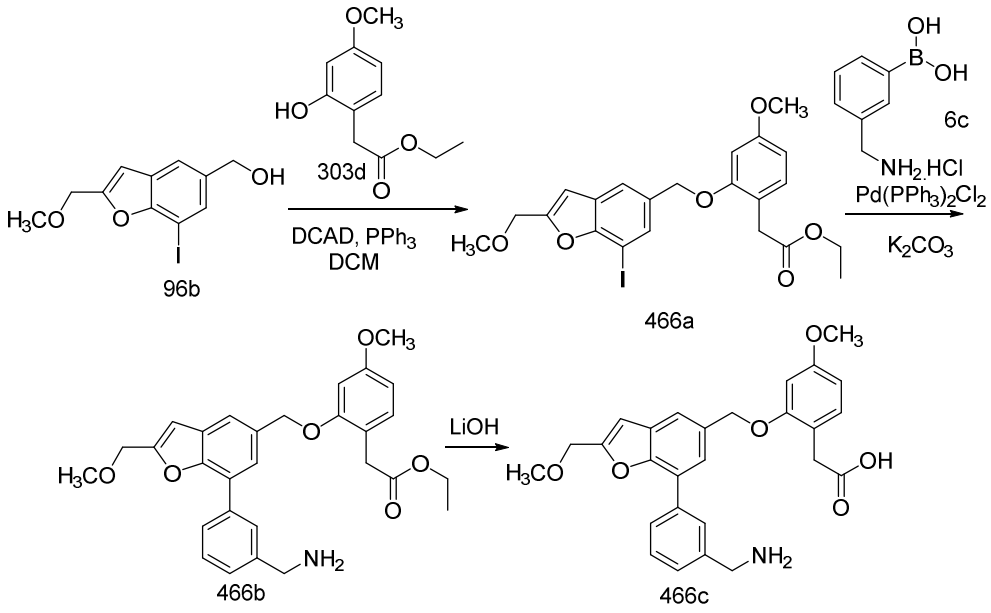
Se preparó el compuesto **465a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303e**) (300 mg, 0,716 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (220 mg, 1,073 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (75 mg, 0,107 mmol) y una solución de K_2CO_3 (297 mg, 2,147 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 5% de metanol en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**465a**) (138 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,45 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,75; MS (ES+): 464,10 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**465b**)

Se preparó el compuesto **465b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**465a**) (125 mg, 0,270 mmol) en MeOH/THF (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio (69 mg, 1,618 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl

de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**465b**) (104 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 3H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,47 – 7,45 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,42; MS (ES+): 436,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FNO_5 \bullet HCl \bullet 0{,}75\ H_2O$: C, 61,86; H, 5,09; Cl, 7,30; N, 2,89; Encontrado: C, 61,53; H, 5,23; N, 2,92; Cl, 7,62.

Esquema-466



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**466c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466a**)

Se preparó el compuesto **466a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (2,00 g, 6,29 mmol) en DCM (60 mL) usando trifenilfosfina (1,786 g, 6,81 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**) (1,101 g, 5,24 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,501 g, 6,81 mmol) en DCM (60 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-

((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466a**) (2,24 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 511,00 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466b**)

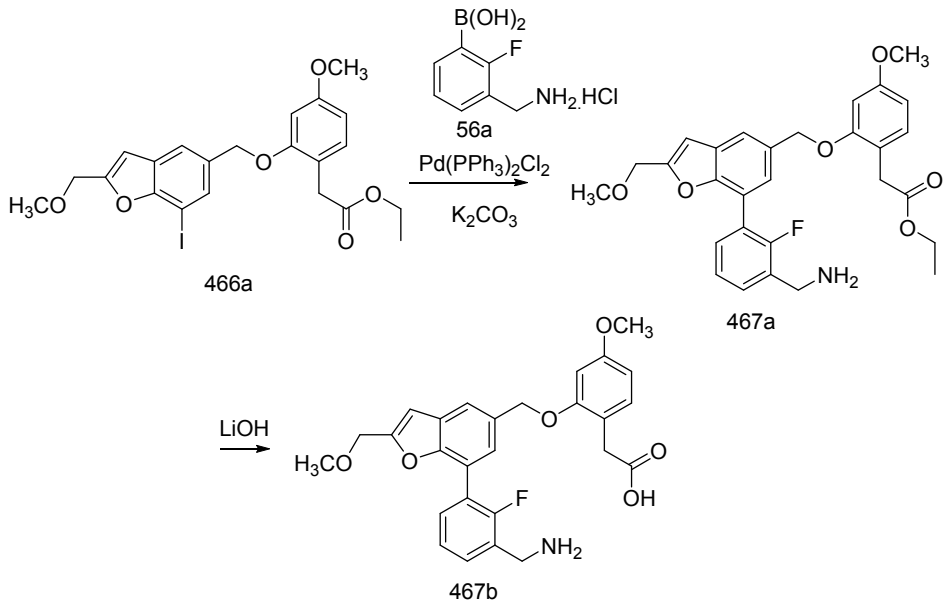
Se preparó el compuesto **466b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466a**) (500 mg, 0,980 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (275 mg, 1,470 mmol), una solución de carbonato de potasio (406 mg, 2,94 mmol) en agua (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (138 mg, 0,196 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 10% de metanol en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466b**) (375 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 490,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**466c**)

Se preparó el compuesto **466c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466b**) (350 mg, 0,715 mmol) en THF / metanol (5 mL, 1:1 cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (184 mg, 4,29 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**466c**) (175 mg, 53,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 3H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,72 (d, *J* =

1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); MS (ES+): 462,10 (M+1); MS (ES-): 460,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{27}NO_6 \bullet HCl \bullet 0{,}5H_2O$: C, 63,97; H, 5,77; N, 2,76; Cl, 6,99; Encontrado: C, 63,90; H, 5,65; N, 2,74; Cl, 6,84.

Esquema-467



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**467b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**467a**)

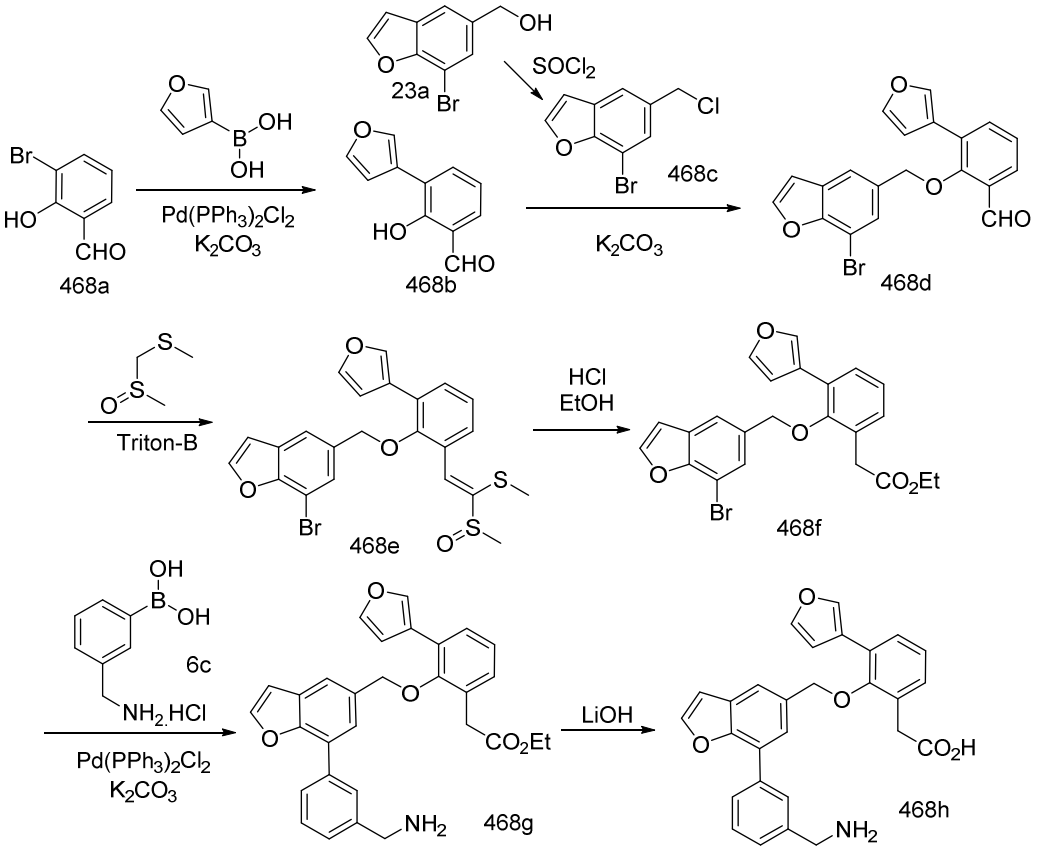
Se preparó el compuesto **467a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466a**) (500 mg, 0,980 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (166 mg, 0,980 mmol), una solución de carbonato de potasio (406 mg, 2,94 mmol) en agua (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (138 mg, 0,196 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 7 % de metanol en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**467a**) (227 mg, 46 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,44 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H),

7,39 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,97; MS (ES+): 508,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**467b**)

Se preparó el compuesto **467b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**467a**) (200 mg, 0,394 mmol) en THF / metanol (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (101 mg, 2,364 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**467b**) (76 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 3H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,51 – 7,37 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,66; MS (ES+): 480,20 (M+1); MS (ES-): 478,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{27}H_{26}FNO_6 \bullet HCl \bullet 0{,}5H_2O$: C, 61,77; H, 5,38; N, 2,67; Cl, 6,75; Encontrado: C, 61,67; H, 5,37; N, 2,64; Cl, 6,66.

Esquema-468



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acético (**468h**)

Paso-1: Preparación de 3-(furan-3-il)-2-hidroxibenzaldehído (**468b**)

Se preparó el compuesto **468b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (**468a**) (1,0 g, 4,97 mmol; CAS# 1829-34-1) en dioxano (15 mL) usando ácido furan-3-ilborónico (0,835 g, 7,46 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,349 g, 0,497 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (4,52 mL, 14,92 mmol) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-1% de EtOAc en hexano), 3-(furan-3-il)-2-hidroxibenzaldehído (**468b**) (0,69 g, 74% de rendimiento) como un aceite amarillo traslúcido que solidificó luego de secar bajo vacío; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-5-(clorometil)benzofurano (**468c**)

Se preparó el compuesto **468c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-257 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (5,00 g, 22,02 mmol) en DCM (100 mL) usando $SOCl_2$ (3,21 mL, 44,0 mmol), DMF (0,3 mL) y agitando la reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 7-bromo-5-(clorometil)benzofurano (**468c**) (4,88 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H).

Paso-3: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)benzaldehído (**468d**)

Se preparó el compuesto **468d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 3-(furan-3-il)-2-hidroxibenzaldehído (**468b**) (0,69 g, 3,67 mmol) usando 7-bromo-5-(clorometil)benzofurano (**468c**) (0,9 g, 3,67 mmol) y K_2CO_3 (1,52 g, 11,0 mmol) en DMF (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)benzaldehído (**468d**) (0,82 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,09 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H); MS (ES+): 397/399 (M+1).

Paso-4: Preparación de 7-bromo-5-((2-(furan-3-il)-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**468e**)

Se preparó el compuesto **468e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)benzaldehído (**468d**) (0,82 g, 2,064 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (0,410 g, 3,30 mmol), Triton-B (40 % en peso en metanol) (0,432 g, 1,032 mmol) y calentando a 70°C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((2-(furan-3-il)-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**468e**) (0,67 g, 65 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H),

7,00 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 2H), 2,71 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,28 (d, J = 0,9 Hz, 3H); MS (ES+): 503/505 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**468f**)

Se preparó el compuesto **468f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((2-(furan-3-il)-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**468e**) (0,67 g, 1,331 mmol) en EtOH (20 mL) usando HCl en dioxano 4 M (1,664 mL, 6,65 mmol) y calentando a 80 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de EtOAc en hexano), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**468f**) (474 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,77 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 455/457 (M+1).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**468g**)

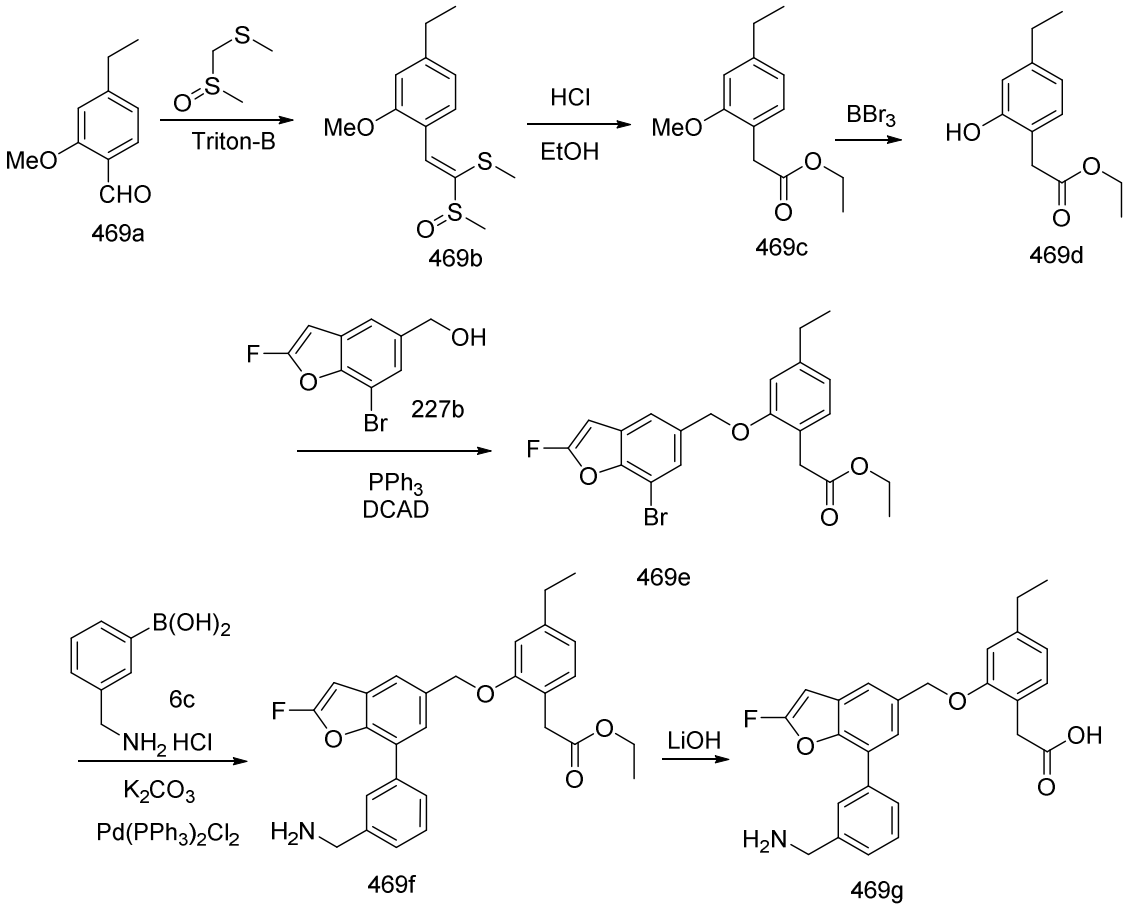
Se preparó el compuesto **468g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**468f**) (109 mg, 0,239 mmol) en dioxano (4 mL) / agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (67 mg, 0,359 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (17 mg, 0,024 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,218 mL, 0,718 mmol) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 12 g, eluyendo con metanol en DCM entre 0-6%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**468g**) (81 mg, 70 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó sin modificaciones en la siguiente reacción; MS (ES+): 482 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acético (**468h**)

Se preparó el compuesto **468h** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acetato de etilo (**468g**) (81 mg, 0,168 mmol) en MeOH (3 mL), usando una solución

acuosa de hidróxido de litio 2M (0,421 mL, 0,841 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% HCl], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-(furan-3-il)fenil)acético (**468h**) (70 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); MS (ES+): 454 (M+1), (ES-): 452 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{23}NO_5$•HCl•1,5H_2O: C, 65,05; H, 5,26; Cl, 6,86; N, 2,71; Encontrado: C, 65,11; H, 5,21; Cl, 6,99; N, 2,78.

Esquema-469



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**469g**)

Paso-1: Preparación de (2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**469b**)

Se preparó el compuesto **469b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 4-etil-2-metoxibenzaldehído (**469a**) (1,82 g, 11,08 mmol; CAS# 142224-35-9) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (2,203 g, 17,73 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%; 2,317 g, 5,54 mmol) y calentando a 70°C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), (2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**469b**) (2,66 g, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES+): 271 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetato de etilo (**469c**)

Se preparó el compuesto **469c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de (2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**469b**) (2,66 g, 9,84 mmol) en etanol (20 mL) usando HCl en dioxano 4 M (12,30 mL, 49,2 mmol) y calentando a 80 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-2% de EtOAc en hexano), 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetato de etilo (**469c**) (1,61 g, 74 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 6H); MS (ES+): 245 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**469d**)

Se preparó el compuesto **469d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-257 a partir de 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetato de etilo (**469c**) (1,61 g, 7,24 mmol) en diclorometano (15 mL) usando tribromuro de boro (14,49 mL, 14,49 mmol; solución 1M en DCM) y agitando a 0 °C durante 2 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexano), el producto 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**469d**) (472 mg, 2,266 mmol, 31% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 10,4, 7,3 Hz, 6H); MS (ES+): 209 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**469e**)

Se preparó el compuesto **469e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**) (555 mg, 2,266 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (892 mg, 3,40 mmol), 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**469d**) (472 mg, 2,266 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1248 mg, 3,40 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 5% de acetato de en hexanos), etilo 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**469e**) (575 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,50; MS (ES+): 435/437 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**469f**)

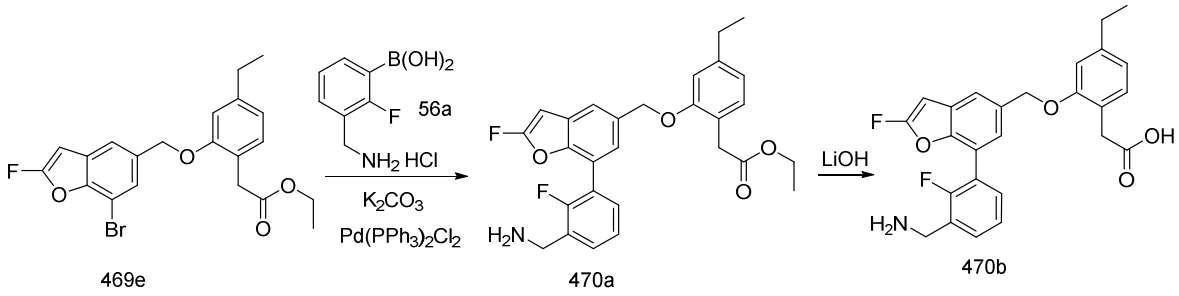
Se preparó el compuesto **469f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**469e**) (100 mg, 0,230 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (52 mg, 0,276 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,023 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,209 mL, 0,689 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**469f**) (55 mg, 52 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (dd, J = 6,5, 1,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,2, 1,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,59 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,98 (t, J = 7,9, 7,5, 2,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,77; MS (ES+): 462 (M+1).

Paso 6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**469g**)

Se preparó el compuesto **469g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-

etilfenil)acetato de etilo (**469f**) (55 mg, 0,119 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) usando una solución acuosa de LiOH 2,0 M (0,596 mL, 1,192 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 100 g, eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**469g**) (31 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 3H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,61; MS (ES+): 434 (M+1), (ES-): 432 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{24}FNO_4 \bullet HCl \bullet 2H_2O_2$: C, 61,72; H, 5,78; Cl, 7,01; N, 2,77; Encontrado: C, 61,60; H, 5,63; Cl, 7,40; N, 2,89.

Esquema-470



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**470b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**470a**)

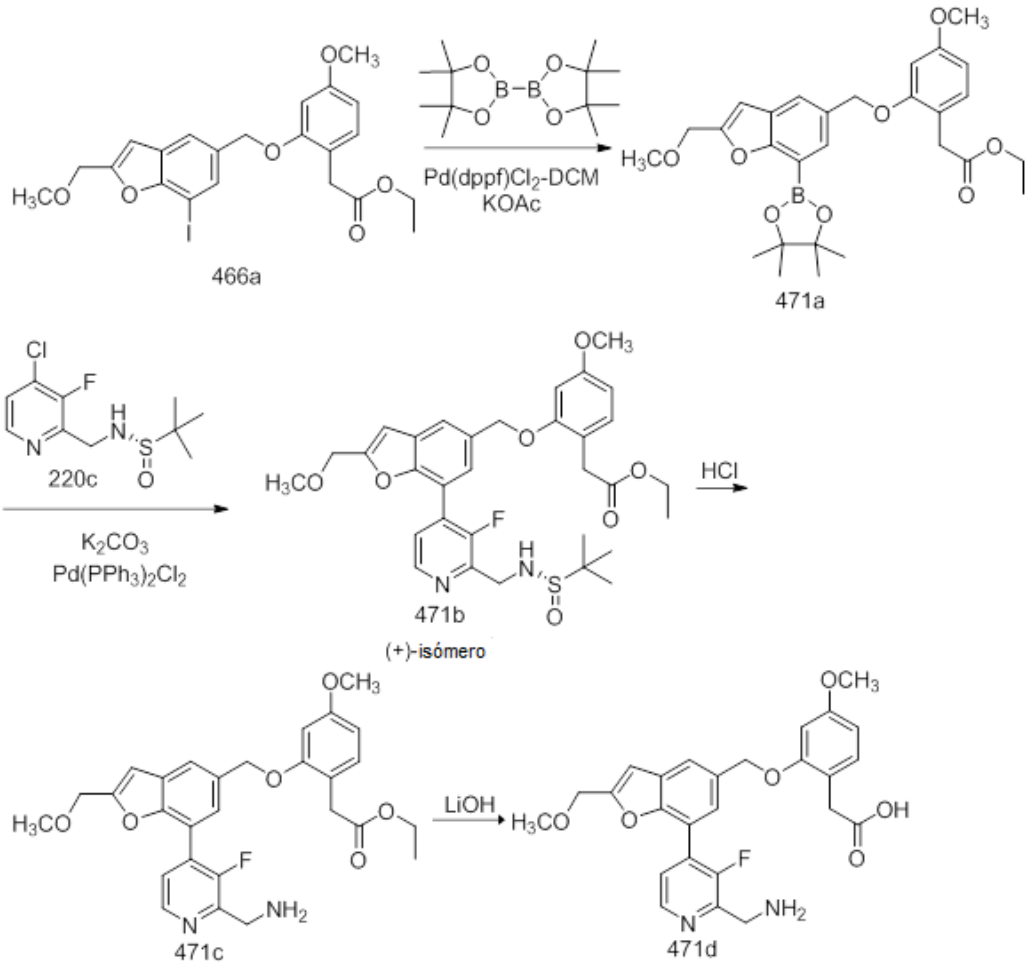
Se preparó el compuesto **470a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**469e**) (100 mg, 0,230 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (57 mg, 0,276 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,023 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,209 mL, 0,689 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-

il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**470a**) (38 mg, 34,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 480 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**470b**)

Se preparó el compuesto **470b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**470a**) (38 mg, 0,079 mmol) en THF (3 mL) y H_2O (1 mL) usando una solución acuosa de LiOH 2,0 M (0,198 mL, 0,396 mmol) y agitando a 40 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 100 g, eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% de HCl), sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**470b**) (20 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1 H), 8,64 (s, 3H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,67 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,63, -118,62; MS (ES+): 452 (M+1), (ES-): 450 (M-1).

Esquema-471



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**471d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**471a**)

Se preparó el compuesto **471a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**466a**) (1,01 g, 1,979 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,754 g, 2,97 mmol), acetato de potasio (0,583 g, 5,94 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,242 g, 0,297 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante 18 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 hasta 2:1)], 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**471a**) (1,05 g) como una goma marrón; MS (ES+): 533,20 (M+Na).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**471b**)

Se preparó el compuesto **471b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**471a**) (500 mg, 0,980 mmol) en dioxano (20 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (311 mg, 1,176 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (103 mg, 0,147 mmol) y una solución de K_2CO_3 (406 mg, 2,94 mmol) en agua (2,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 19 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:2)], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**471b**) (113 mg, 20% en 2 pasos) como una goma color amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 – 4,36 (m, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,10; MS (ES+): 613,30 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +26,67 (c = 0,09, MeOH).

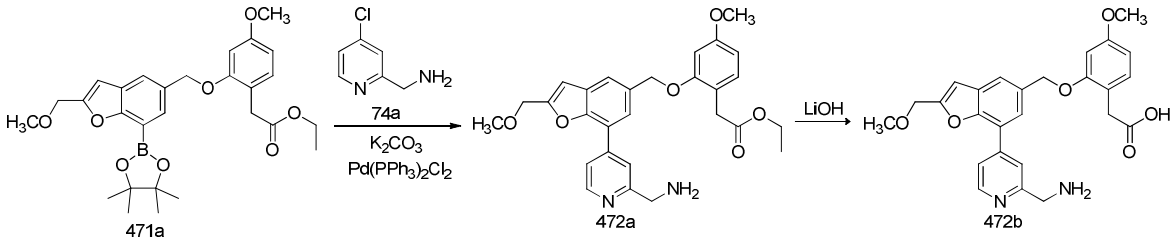
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**471c**)

Se preparó el compuesto **471c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**471b**) (105 mg, 0,171 mmol) en THF (5 mL) usando HCl (acuoso 3M; 0,171 mL, 0,514 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**471c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 509,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**471d**)

Se preparó el compuesto **471d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**471c**) (0,171 mmol; del paso-3 precedente) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio (59 mg, 1,368 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**471d**) (36 mg, 44% en 2 pasos) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 3H), 7,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44 – 4,25 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,61; MS (ES+): 481,20 (M+1); MS (ES-): 479,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}FN_2O_6 \bullet 1{,}15HCl \bullet 1{,}25H_2O$: C, 57,31; H, 5,30; Cl, 7,48; F, 3,49; N, 5,14; Encontrado: C, 57,32; H, 5,07; N, 5,15; Cl, 7,52.

Esquema-472



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**472b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**472a**)

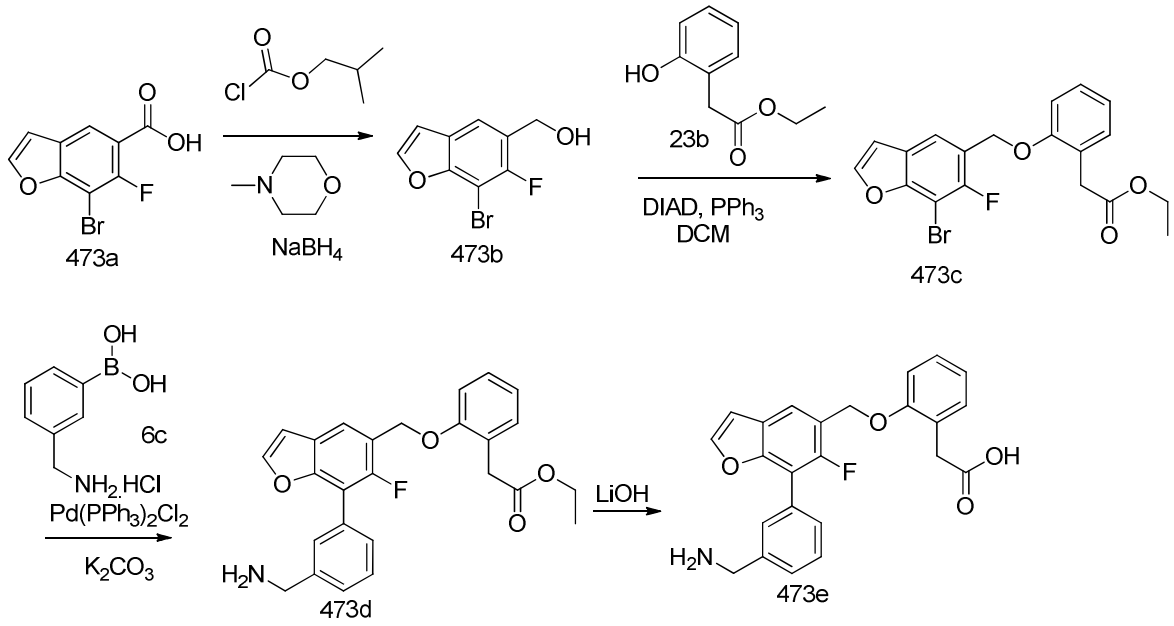
Se preparó el compuesto **472a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**471a**) (510 mg, 0,999 mmol) en dioxano (20 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (171 mg, 1,199 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (140 mg, 0,200 mmol) y una solución

de K_2CO_3 (414 mg, 3,00 mmol) en agua (2,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 19 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con diclorometano/DMA 80 (1:0 hasta 3:1)], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**472a**) (104 mg) como una goma color amarillo claro; MS (ES+): 613,30 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**472b**)

Se preparó el compuesto **472b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**472a**) (100 mg, 0,204 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio (52 mg, 1,223 mmol) en agua (3 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**472b**) (12 mg, 3% en 2 pasos) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 – 8,74 (m, 1H), 8,42 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H); MS (ES+): 463,20 (M+1); MS (ES-): 461,10 (M-1).

Esquema-473



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**473e**)

Paso-1: Preparación de (7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**473b**)

Se preparó el compuesto **473b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-23 a partir de ácido 7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-carboxílico (**473a**) (200 mg, 0,772 mmol) usando N-metilmorfolina (0,102 mL, 0,927 mmol) en THF (6 mL), cloroformiato de isobutilo (0,122 mL, 0,927 mmol) y $NaBH_4$ (88 mg, 2,316 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], (7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**473b**) (179 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 5,8, 1,6, 0,8 Hz, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,17.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473c**)

Se preparó el compuesto **473c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**473b**) (175 mg, 0,714 mmol) en DCM (8 mL) usando trifenilfosfina (206 mg, 0,786 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (167 mg, 0,928 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DIAD, 288 mg, 0,786 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash

en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-50%], 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473c**) (244 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,03 (m, 4H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 0,9 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -119,47.

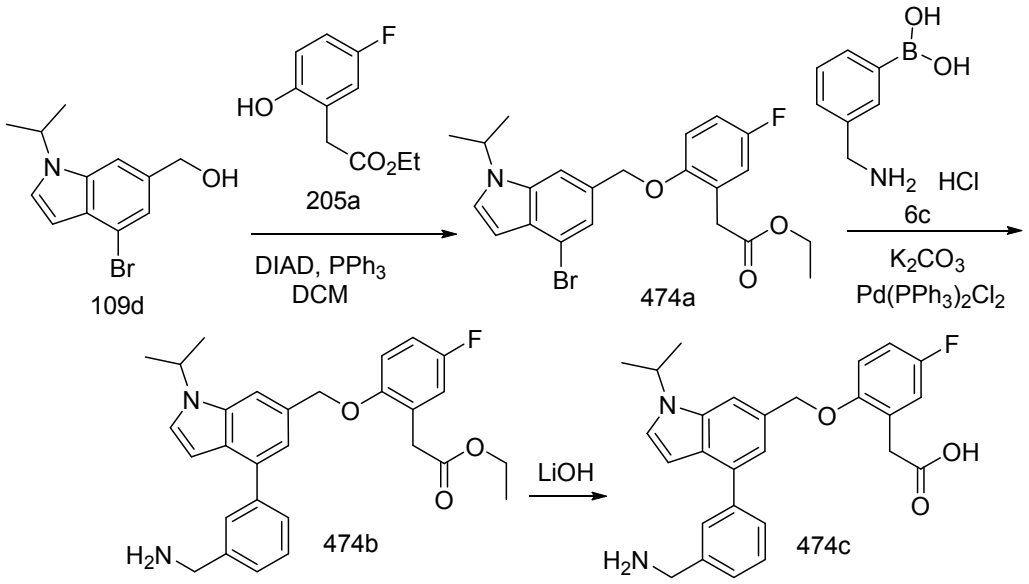
Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473d**)

Se preparó el compuesto **473d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473c**) (240 mg, 0,589 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**6c**) (133 mg, 0,884 mmol), $Pd(Ph_3)_2Cl_2$ (62 mg, 0,088 mmol) y una solución de K_2CO_3 (244 mg, 1,768 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473d**) (255 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ES+): 434,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**473e**)

Se preparó el compuesto **473e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473d**) (255 mg, 0,588 mmol) en MeOH/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (99 mg, 2,353 mmol) en agua (2 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**473e**) (77 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 2H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 – 7,48 (m, 3H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,50; MS (ES+): 406,1 (M+1); MS (ES-): 404,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl,**1**,25H_2O: C, 62,07; H, 5,10; Cl, 7,63; N, 3,02; Encontrado: C, 62,02; H, 5,12; Cl, 7,87, N, 3,20.

Esquema-474



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**474c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474a**)

Se preparó el compuesto **474a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**) (0,62 g, 2,312 mmol) en tolueno (20 mL) usando trifenilfosfina (1,213 g, 4,62 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**205a**) (0,458 g, 2,312 mmol) y DIAD (0,935 g, 4,62 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de EtOAc en hexano], 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474a**) (0,58 g, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 3H), 6,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,75 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,07; MS (ES+): 448/450.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474b**)

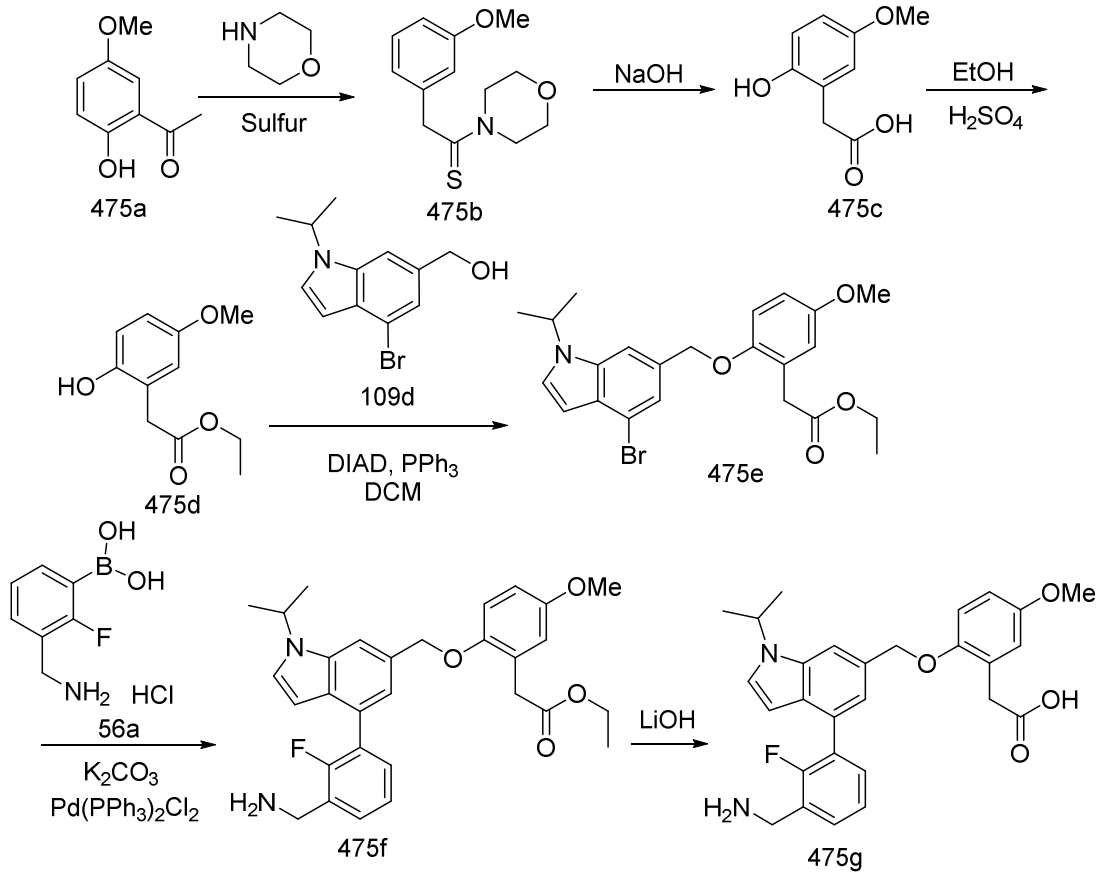
Se preparó el compuesto **474b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474a**) (104 mg, 0,232 mmol) en dioxano (4 mL)/agua (1 mL) usando clorhidrato de

ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (65 mg, 0,348 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (16 mg, 0,023 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,211 mL, 0,696 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM), 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474b**) (72 mg, 65 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+) 475 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**474c**)

Se preparó el compuesto **474c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474b**) (72 mg, 0,152 mmol) en MeOH (3 mL), usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (0,379 mL, 0,759 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**474c**) (54 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,00 (dtt, J = 20,0, 8,5, 3,9 Hz, 3H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,84; MS (ES+): 447 (M+1), (ES-): 445 (M-1); Análisis calculado para: $C_{27}H_{27}FN_2O_3$,0,65HCl,1,25H_2O. C, 65,81; H, 6,17; Cl, 4,68; N, 5,69; encontrado: C, 66,19; H, 6,05; Cl, 4,67; N, 5,73.

Esquema-475



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**475g**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-metoxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**475b**)

Se preparó el compuesto **475b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-265 a partir de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)etanona (**475a**) (2 g, 12,04 mmol; CAS# 705-15-7) en N-metil-2-pirrolidinona (6 mL) usando polvo de azufre (0,772 g, 24,07 mmol), morfolina (2,097 g, 24,07 mmol) y calentando a 130 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo y hexanos), 2-(3-metoxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**475b**) (1,30 g, 40 % de rendimiento) como un semisólido rojo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,22 (s, 1H), 6,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 7H), 3,45 - 3,36 (m, 2H); MS (ES+) 268 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acético (**475c**)

Se preparó el compuesto **475c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-265 a partir de 2-(3-metoxifenil)-1-morfolinoetanotiona (**475b**) (1,30 g, 4,86 mmol)

en etanol (20 mL) usando NaOH acuoso 4 M (3,65 mL, 14,59 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acético (**475c**) (0,87 g, 98 % de rendimiento) como un semisólido negro, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso-3: Preparación de 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475d**)

Se preparó el compuesto **475d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-265 a partir de ácido 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acético (**475c**) (0,87 g, 4,78 mmol) en etanol (20 mL) usando ácido sulfúrico (1 mL) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-20% de acetato de en hexanos), etilo 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475d**) (0,49 g, 49 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 6,77 - 6,60 (m, 3H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 211 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475e**)

Se preparó el compuesto **475e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metanol (**109d**) (0,688 g, 2,56 mmol) en tolueno (5 mL) usando trifenilfosfina (1,223 g, 4,66 mmol), 2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475d**) (0,49 g, 2,331 mmol) y DIAD (0,943 g, 4,66 mmol) en tolueno (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexano], 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475e**) (455 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,75 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H); MS (ES+): 482/484 (M+Na).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475f**)

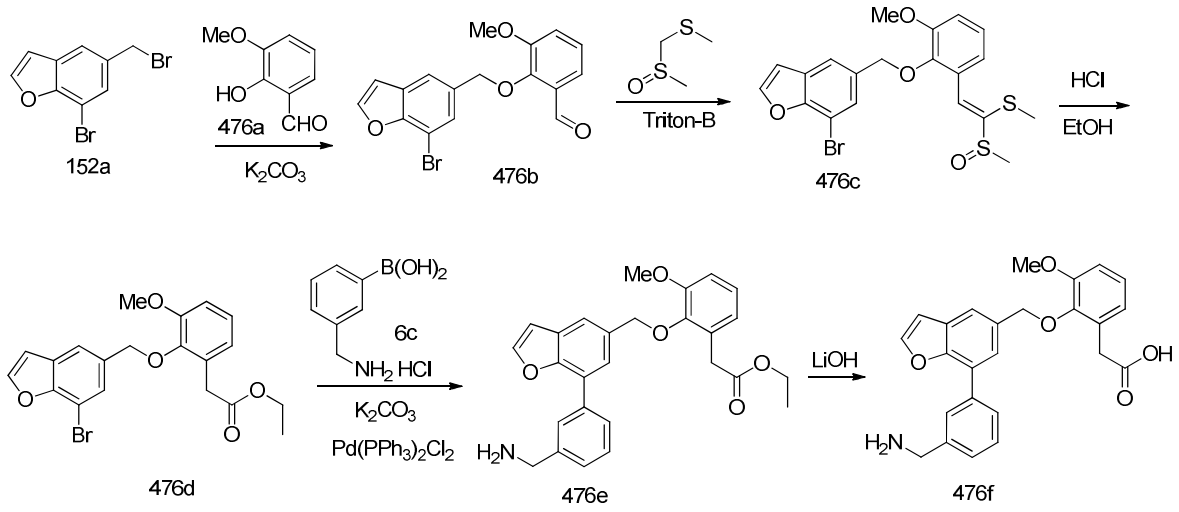
Se preparó el compuesto **475f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475e**) (100 mg, 0,217 mmol) en dioxano (4 mL), agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (66,9 mg, 0,326

mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (15 mg, 0,022 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,197 mL, 0,652 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM), 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475f**) (73 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 505 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**475g**)

Se preparó el compuesto **475g** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475f**) (73 mg, 0,145 mmol) en MeOH (3 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (0,362 mL, 0,723 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O], sal de HCl de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**475g**) (42 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 2H), 7,42 (td, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,80 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,45; MS (ES+): 477 (M+1), (ES-): 475 (M-1); Análisis calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_4$•H2O: C, 66,78; H, 6,41; N, 5,56; Encontrado: C, 66,87; H, 6,16; N, 5,62.

Esquema-476



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**476f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxibenzaldehído (**476b**)

Se preparó el compuesto **476b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-152 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**152a**) (2,0 g, 8,15 mmol) usando 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**476a**) (1,239 g, 8,15 mmol; CAS# 148-53-8), K_2CO_3 (3,38 g, 24,44 mmol) en DMF (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 4 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-10% de EtOAc en hexano), 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxibenzaldehído (**476b**) (2,32 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (ES+): 383/385 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((2-metoxi-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**476c**)

Se preparó el compuesto **476c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-266 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxibenzaldehído (**476b**) (2,32 g, 6,42 mmol) en THF (20 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (1,277 g, 10,28 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%; 1,451 mL, 3,21 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 24 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano), 7-bromo-5-((2-metoxi-6-(2-(metilsulfinil)-2-

(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**476c**) (2,00 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,14 - 5,00 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS (ES+): 467/469 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**476d**)

Se preparó el compuesto **476d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-266 a partir de 7-bromo-5-((2-metoxi-6-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)metil)benzofurano (**476c**) (2,00 g, 4,28 mmol) en etanol (20 mL) usando HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5,35 mL, 21,40 mmol) y calentando a reflujo durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice 24 g, eluyendo con acetato de etilo y hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**476d**) (0,74 g, 41 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 419/421 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**476e**)

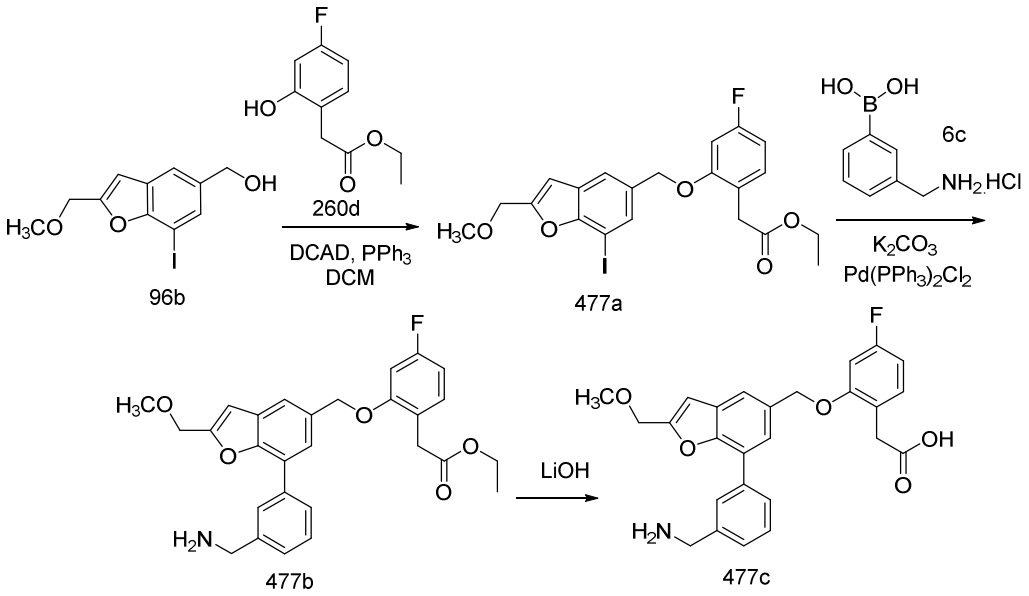
Se preparó el compuesto **476e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**476d**) (109 mg, 0,260 mmol) en dioxano (4 mL), agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (59 mg, 0,312 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (18 mg, 0,026 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,236 mL, 0,780 mmol) bajo una atmósfera de N_2 calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**476e**) (92 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro; MS (ES+): 446 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**476f**)

Se preparó el compuesto **476f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-

metoxifenil)acetato de etilo (**476e**) (92 mg, 0,207 mmol) en MeOH (3 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (0,516 mL, 1,033 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% HCl], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**476f**) (68 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 3H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); MS (ES+): 418 (M+1), (ES-): 416 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}NO_5$.HCl,1,75H_2O: C, 61,85; H, 5,71; Cl, 7,30; N, 2,89; Encontrado: C, 62,03; H, 5,48; Cl, 7,35; N, 2,98.

Esquema-477



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**477c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**477a**)

Se preparó el compuesto **477a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metanol (**96b**) (2,00 g, 6,29 mmol) en DCM (60 mL) usando trifenilfosfina (1,786 g, 6,81 mmol), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**) (1,038 g, 5,24 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-

dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,501 g, 6,81 mmol) en DCM (60 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 25% de acetato de etilo en hexanos), 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**477a**) (2,15 g, 82 % de rendimiento) como un aceite traslúcido que solidificó para dar un sólido blanco al dejarse en reposo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,64; MS: 521,00 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**477b**)

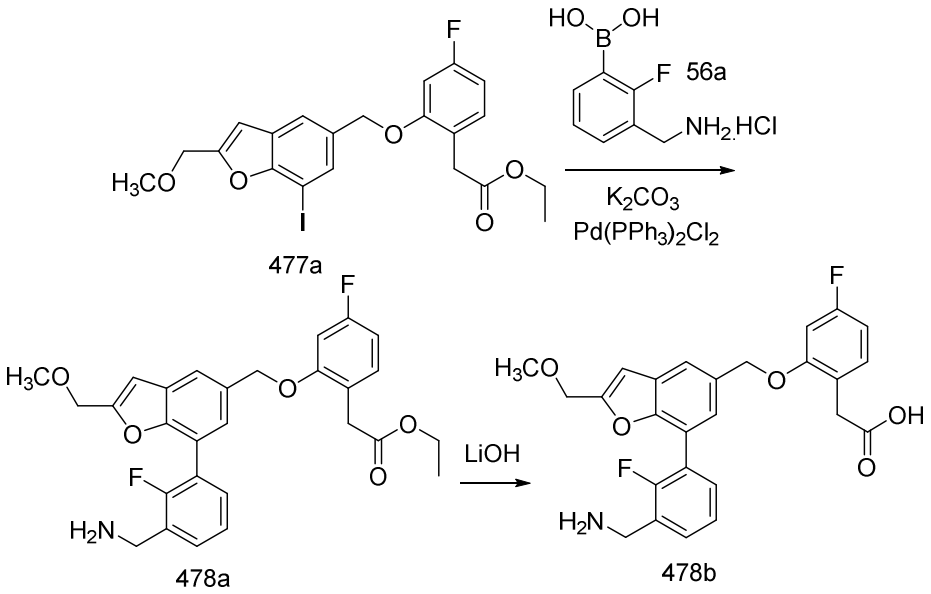
Se preparó el compuesto **477b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**477a**) (400 mg, 0,803 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (226 mg, 1,204 mmol), una solución de carbonato de potasio (333 mg, 2,408 mmol) en agua (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12g, eluyendo con 0 hasta 5% de metanol en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**477b**) (176 mg, 46 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 – 7,77 (m, 1H), 7,71 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,65; MS: 478,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**477c**)

Se preparó el compuesto **477c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**477b**) (160 mg, 0,335 mmol) en THF / metanol (5 mL, 1:1 cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (86 mg, 2,010 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento

posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 70%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**477c**) (137 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,73 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,33 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,00; MS (ES+): 450,20 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{24}FNO_5 \bullet HCl \bullet 1{,}5H_2O$: C, 60,88; H, 5,50; N, 2,73; Cl, 6,91; Encontrado: C, 60,72; H, 5,36; N, 2,72; Cl, 6,95.

Esquema-478



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**478b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**478a**)

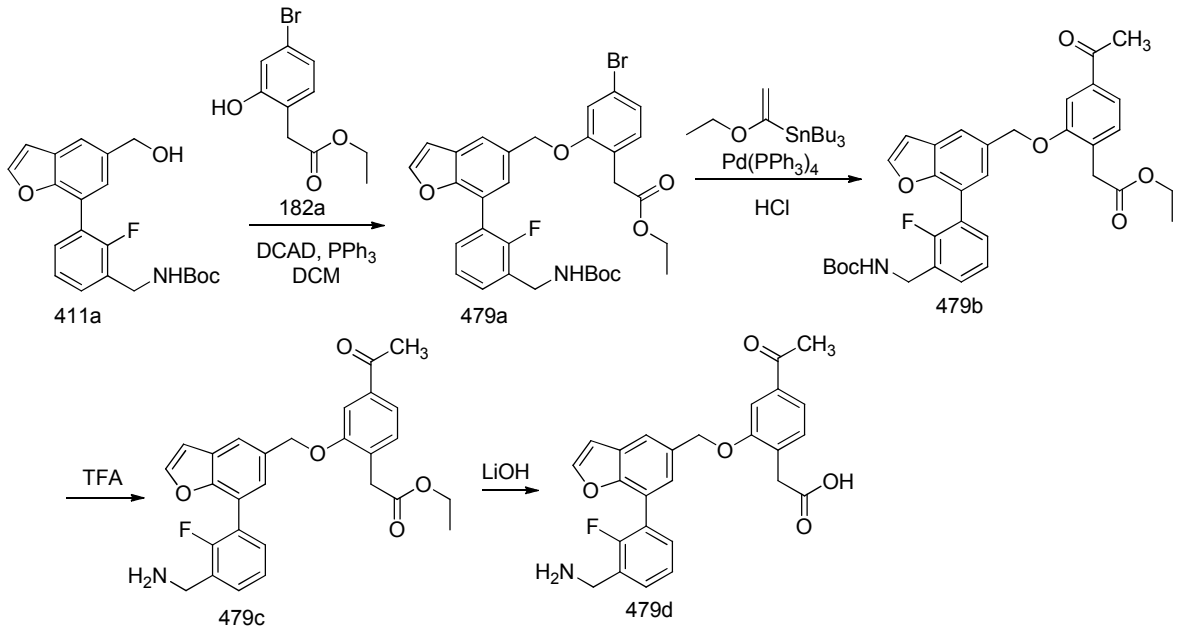
Se preparó el compuesto **478a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**477a**) (400 mg, 0,803 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (136 mg, 0,803 mmol), una solución de carbonato de potasio (333 mg, 2,408 mmol) en agua (1,8 mL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113 mg, 0,161 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. Esto

dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12g, eluyendo con 0 hasta 5% de metanol en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**478a**) (260 mg, 65 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,44 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,65, -121,98; MS (ES+): 496,15 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**478b**)

Se preparó el compuesto **478b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**478a**) (245 mg, 0,494 mmol) en THF / metanol (5 mL, 1:1 cada uno) usando solución de hidróxido de litio hidratado (127 mg, 2,97 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 70%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**478b**) (138 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,73 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,00, -118,72; MS (ES+): 468,10 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{23}F_2NO_5 \bullet HCl \bullet 0{,}25H_2O$: C, 61,42; H, 4,86; N, 2,75; Cl, 6,97; Encontrado: C, 61,45; H, 4,96; N, 2,71; Cl, 6,85.

Esquema-479



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**479d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479a**)

Se preparó el compuesto **479a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 2-fluoro-3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**411a**) (1,00 g, 2,69 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (0,835 g, 3,18 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**182a**) (0,634 g, 2,448 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,168 g, 3,18 mmol) en DCM (30 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con 0 hasta 25% de acetato de en hexanos), etilo 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479a**) (760 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite marrón claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,27 (m, 4H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,76.

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479b**)

Se preparó el compuesto **479b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-262 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479a**) (400 mg, 0,653 mmol) en tolueno (15 mL) usando tributil(1-etoxivinil)estannano (0,291 mL, 0,816 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (75 mg, 0,065 mmol) y calentando a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno, luego hidrolizando usando HCl acuoso 3 N (0,653 mL, 1,959 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 35% de acetato de etilo en hexanos), 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479b**) (170 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,28 (m, 6H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120,72.

Paso-3: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479c**)

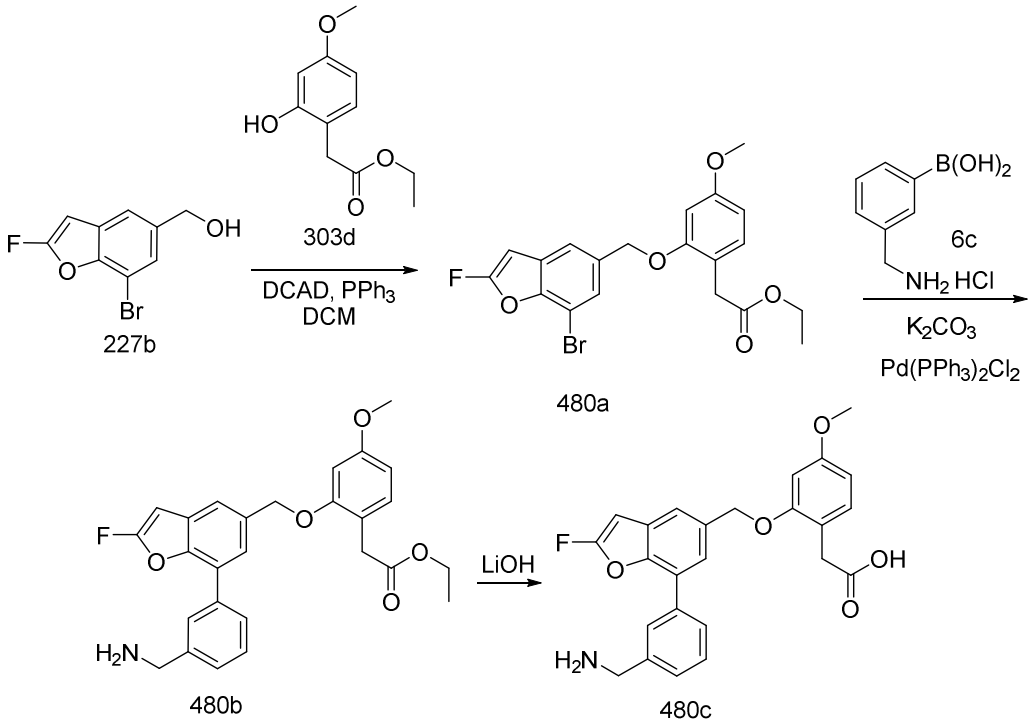
Se preparó el compuesto **479c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479b**) (160 mg, 0,278 mmol) en DCM (10 mL) usando TFA (0,413 mL, 5,56 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 476,10 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**479d**)

Se preparó el compuesto **479d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**479c**) (132 mg, ,278 mmol) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (95 mg, 2,224 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 50%], sal de HCl de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**479d**) (67 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s,

3H), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,35; MS (ES+): 448,20 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{22}FNO_5$.HCl,1,25H_2O: C, 61,66; H, 5,08; Cl, 7,00; N, 2,77; Encontrado: C, 61,56; H, 5,16; Cl, 7,00; N, 2,81.

Esquema-480



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**480c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480a**)

Se preparó el compuesto **480a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**) (1,42 g, 5,79 mmol) en DCM (60 mL) usando trifenilfosfina (1,672 g, 6,37 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**) (1,462 g, 6,95 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,341 g, 6,37 mmol) en DCM (60 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480a**) (1,75 g, 69

% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,46.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480b**)

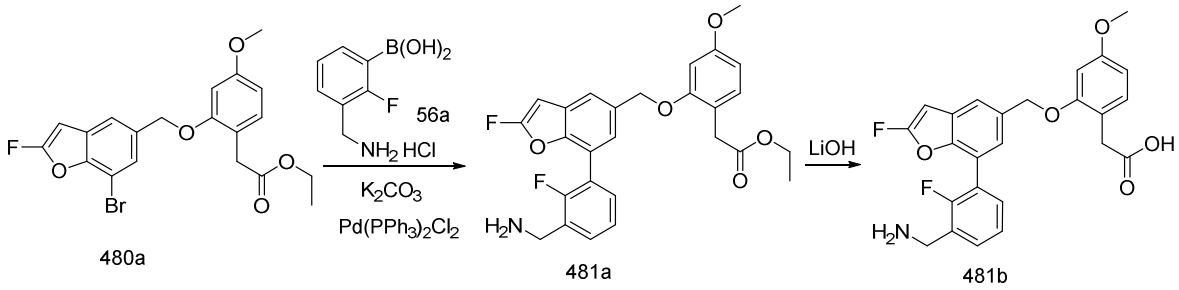
Se preparó el compuesto **480b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480a**) (200mg, 0,457 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (103 mg, 0,549 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (48 mg, 0,069 mmol) y una solución de K_2CO_3 (190 mg, 1,372 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480b**) (90mg, 43 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,73. MS (ES+): 464,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**480c**)

Se preparó el compuesto **480c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480b**) (89mg, 0,192 mmol) en THF/MeOH (3 mL de cada uno) usando una solución acuosa de LiOH 1,0 M (0,576 mL, 0,576 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**480c**) (22mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 2H, intercambiable por D_2O), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dt, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 – 6,37

(m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,56. MS (ES+): 436,1 (M+1); (ES-): 434,2 (M-1).

Esquema-481



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**481b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**481a**)

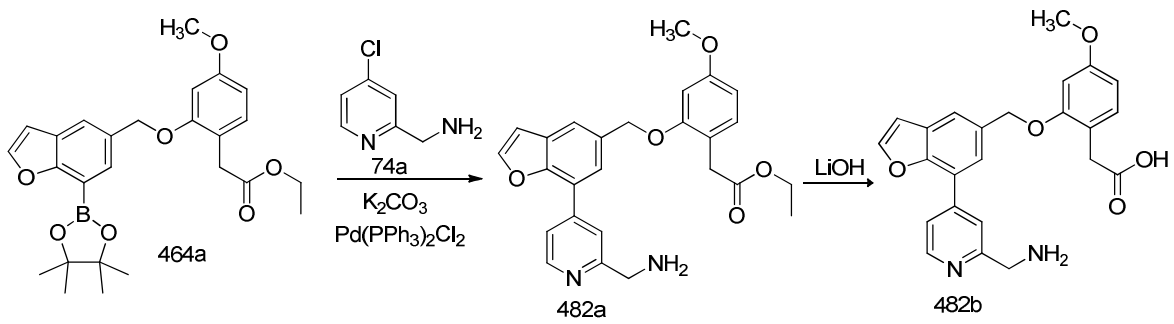
Se preparó el compuesto **481a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480a**) (200mg, 0,457 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (94 mg, 0,457 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (48 mg, 0,069 mmol) y una solución de K_2CO_3 (190 mg, 1,372 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**481a**) (80mg, 36 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,68, -121,86. MS (ES+): 482,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**481b**)

Se preparó el compuesto **481b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-

il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**481a**) (79mg, 0,164 mmol) en THF/MeOH (2,5 mL de cada uno) usando una solución acuosa de LiOH 1,0 M (0,492 mL, 0,492 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**481b**) (35mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 3H, intercambiable por D2O), 7,78 – 7,61 (m, 3H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 – 6,40 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,89, -118,52. MS (ES+): 454,1 (M+1); (ES-): 452,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_2NO_5$,1,5HCl,2H_2O: C, 55,18; H, 4,91; N, 2,57; encontrado: C, 54,94; H, 5,11; N, 2,63.

Esquema-482



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**482b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**482a**)

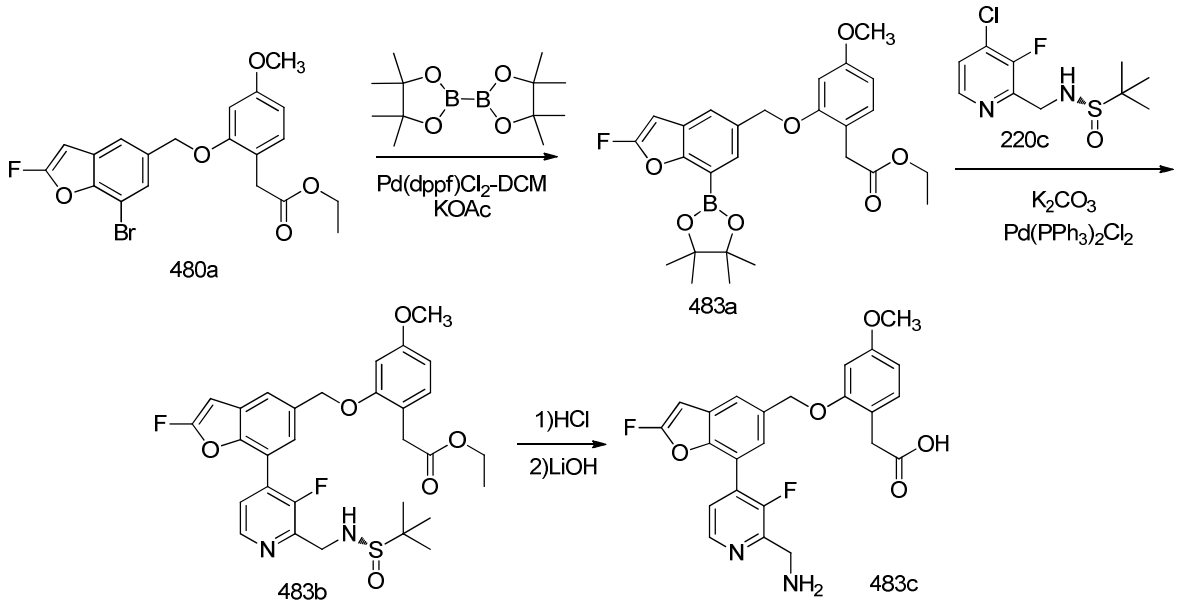
Se preparó el compuesto **482a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**464a**) (1,00 g, 2,144 mmol) en dioxano (25 mL) usando (4-cloropiridin-2-il)metanamina (**74a**) (0,306 g, 2,144 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (0,226 g, 0,322 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,889 g, 6,43 mmol) en agua (2,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con 0 hasta 100% de acetato de etilo en hexanos, luego 0 hasta 40% DMA80 en DCM), 2-(2-((7-(2-

(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**482a**) (526 mg, 55 % de rendimiento) como un semisólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (dd, *J* = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,98 – 7,96 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 447,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**482b**)

Se preparó el compuesto **482b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**482a**) (500 mg, 1,120 mmol) en THF/MeOH (8 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (288 mg, 6,72 mmol) en agua (8 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, eluyendo con agua (que contenía 0,1% de HCl)/acetonitrilo (1:0 hasta 0:1)], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**482b**) (254 mg, 54%) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (dd, *J* = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 3H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 – 8,08 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (s, 2H); MS (ES+): 419,10 (M+1); MS (ES-): 417,20 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_5 \bullet 1{,}75HCl \bullet 1{,}75H_2O$: C, 56,11; H, 5,35; N, 5,45; Cl, 12,08; Encontrado: C, 56,30; H, 5,29; N, 5,51; Cl, 11,94.

Esquema-483



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**483c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**483a**)

Se preparó el compuesto **483a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**480a**) (1,15 g, 2,63 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (1,002 g, 3,95 mmol), acetato de potasio (0,774 g, 7,89 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,215 g, 0,263 mmol) en dioxano anhidro (35 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**483a**) (1,10g, 86 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**483b**)

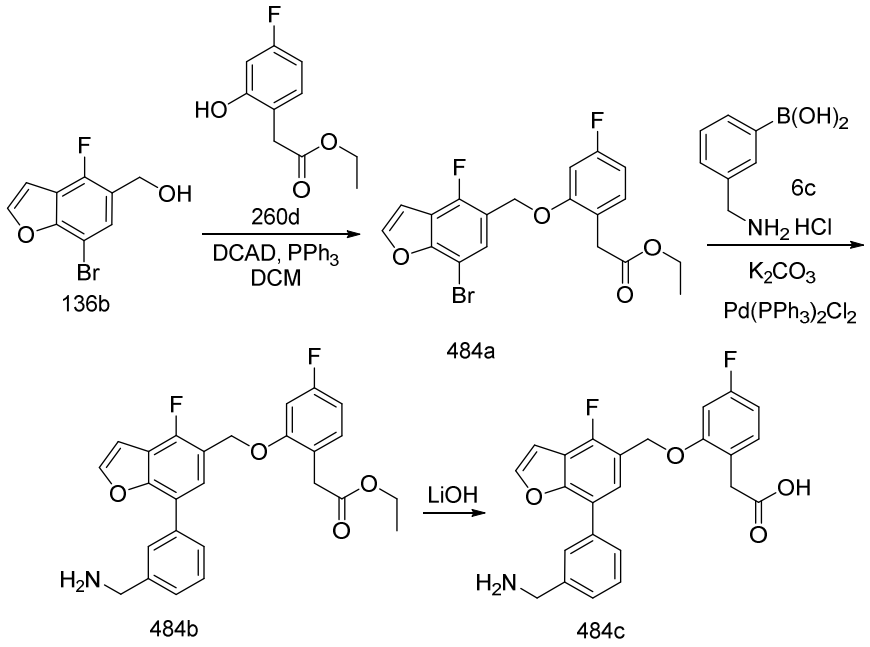
Se preparó el compuesto **483b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**483a**) (260 mg, 0,537 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (142 mg, 0,537 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (57 mg, 0,081 mmol) y una solución de K_2CO_3 (223 mg, 1,611 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 15 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**483b**) (165mg, 52 % de rendimiento) como una goma marrón; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,54 – 6,45 (m, 2H), 5,86 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 587,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**483c**)

A una solución agitada de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**483b**) (165 mg, 0,281 mmol) en THF (5 mL) se agregó ácido clorhídrico (4M en 1-4-dioxano, 0,141 mL, 0,563 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (5 mL), acetonitrilo (1 mL) y agua (1 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (59,0 mg, 1,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el THF y el acetonitrilo. La reacción se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido separado se decantó y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**483c**) (79mg, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H,D_2O intercambiable), 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 – 6,46 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,50 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,19, -128,49. MS (ES+): 455,1 (M+1); (ES-): 453,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{20}F_2N_2O_5$,1,2HCl.H_2O: C, 55,84; H, 4,53; Cl, 8,24; F, 7,36; N, 5,43; Encontrado: C, 55,72; H, 4,53; Cl, 8,10; N, 5,29.

Esquema-484



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**484c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484a**)

Se preparó el compuesto **484a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**136b**) (792 mg, 3,23 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina (1017 mg, 3,88 mmol), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**) (705 mg, 3,56 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1424 mg, 3,88 mmol) en DCM (15 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 50% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484a**) (1,07 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido que solidificó al dejarse en reposo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,54, -124,37.

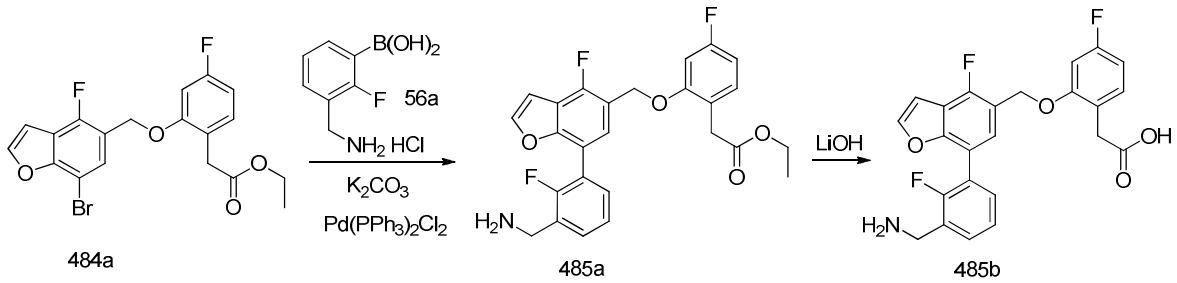
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484b**)

Se preparó el compuesto **484b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484a**) (153 mg, 0,360 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (81 mg, 0,540 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37,9 mg, 0,054 mmol) y una solución de K_2CO_3 (149 mg, 1,079 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484b**) (117 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES+): 452,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**484c**)

Se preparó el compuesto **484c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484b**) (117 mg, 0,259 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (65 mg, 1,549 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**484c**) (98 mg, 0,231 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -112,88, -124,44; MS (ES+): 424,1 (M+1); MS(ES-): 422,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl,1,75H_2O: C, 58,66; H, 4,82; Cl, 7,21; N, 2,85; Encontrado: C, 58,67; H, 4,38; Cl, 6,88; N, 2,83.

Esquema-485



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**485b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**485a**)

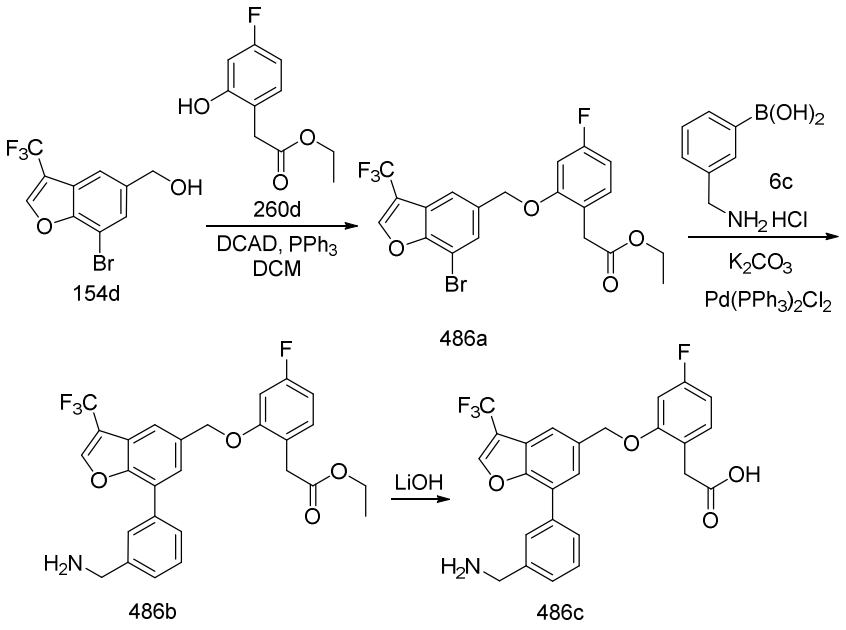
Se preparó el compuesto **485a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484a**) (150 mg, 0,353 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (89 mg, 0,529 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37 mg, 0,053 mmol) y una solución de K_2CO_3 (146 mg, 1,058 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**485a**) (125 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES+): 470,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**485b**)

Se preparó el compuesto **485b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**485a**) (125 mg, 0,266 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (75 mg, 1,787 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**485b**) (98 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,62 (m, 2H), 7,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H),

5,32 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -112,89, -118,53, -123,30; MS (ES+): 442,1 (M+1); MS (ES-): 440,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{18}F_3NO_4$.HCl: C, 60,32; H, 4,01; Cl, 7,42; N, 2,93; Encontrado: C, 59,98; H, 3,88; Cl, 7,40; N, 3,17.

Esquema-486



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**486c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486a**)

Se preparó el compuesto **486a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**) (2 g, 6,78 mmol) en DCM (70 mL) usando trifenilfosfina (1,956 g, 7,46 mmol), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**) (1,612 g, 8,13 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,74 g, 7,46 mmol) en DCM (70 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de en hexanos), etilo 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486a**) (2,3 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 – 7,60 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26

(s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,24, -112,61.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486b**)

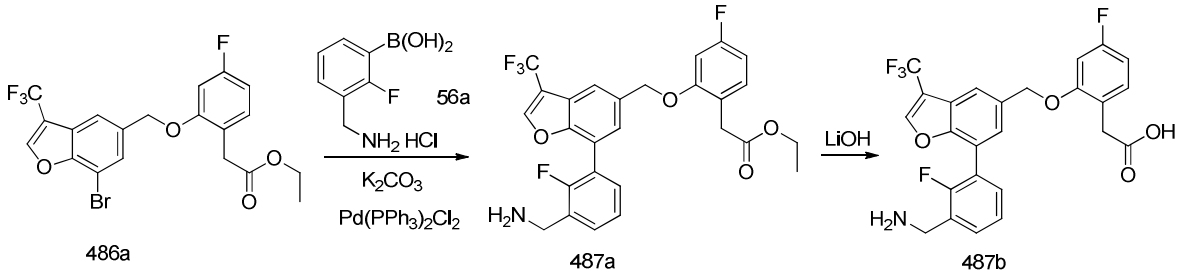
Se preparó el compuesto **486b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486a**) (220 mg, 0,463 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (104 mg, 0,556 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmol) y una solución de K_2CO_3 (192 mg, 1,389 mmol) en agua (0,8 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486b**) (192 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08, -112,60; MS (ES+): 502,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**486c**)

Se preparó el compuesto **486c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486b**) (0,192 g, 0,383 mmol) en THF (2 mL), acetonitrilo (1 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (0,048 g, 1,149 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**486c**) (135mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,91 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,91 (dt, *J* = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 – 7,78 (m, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz,

1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,99, -112,97. MS (ES+): 474,1 (M+1); (ES-): 472,1 (M-1); LC, 2,18 min, 99,83%; Análisis calculado para $C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl,0,25H_2O: C, 58,37; H, 4,02; Cl, 6,89; N, 2,72; Encontrado: C, 58,47; H, 3,80; Cl, 7,06; N, 2,82.

Esquema-487



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**487b**)

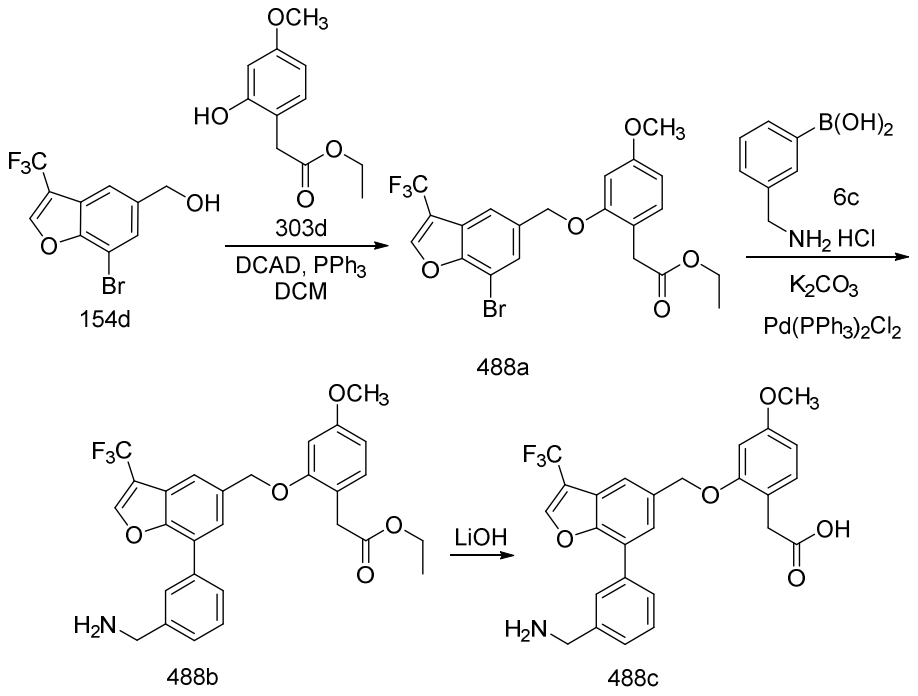
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**487a**)

Se preparó el compuesto **487a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486a**) (220mg, 0,463 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (114 mg, 0,556 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmol) y una solución de K_2CO_3 (192 mg, 1,389 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**487a**) (158mg, 66 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 1H), 7,68 – 7,57 (m, 2H), 7,48 (td, *J* = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,94 – 3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H);); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,09, -112,59, -121,93; MS (ES+): 520,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**487b**)

Se preparó el compuesto **487b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**487a**) (0,158 g, 0,304 mmol) en THF (2 mL), acetonitrilo (1 mL), agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (0,038 g, 0,912 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**487b**) (121mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,55 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,01, -112,91, -118,55. MS (ES+): 492,1 (M+1); (ES-): 490,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{18}F_5NO_4$.HCl: C, 56,88; H, 3,63; Cl, 6,72; N, 2,65; Encontrado: C, 56,87; H, 3,48; Cl, 7,01; N, 2,78.

Esquema-488



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**488c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488a**)

Se preparó el compuesto **488a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**) (2 g, 6,78 mmol) en DCM (70 mL) usando trifenilfosfina (1,956 g, 7,46 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**303d**) (1,710 g, 8,13 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,74 g, 7,46 mmol) en DCM (70 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 120 g, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488a**) (1,738 g, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 – 7,72 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,25.

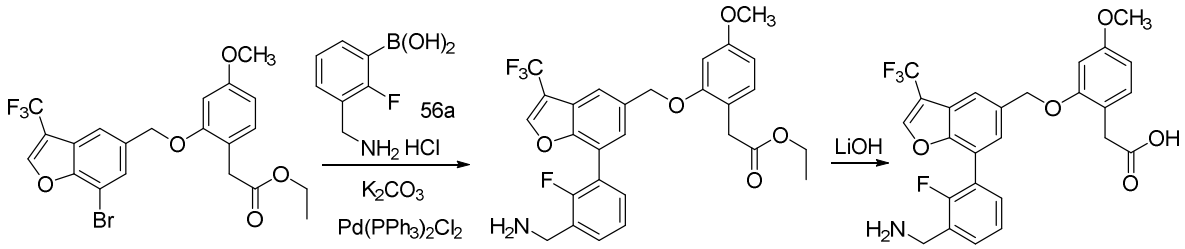
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488b**)

Se preparó el compuesto **488b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488a**) (225mg, 0,462 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (104 mg, 0,554 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmol) y una solución de K_2CO_3 (191 mg, 1,385 mmol) en agua (0,8 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488b**) (135mg, 57 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87 – 7,63 (m, 4H), 7,54 – 7,38 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08; MS (ES+): 514,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**488c**)

Se preparó el compuesto **488c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488b**) (0,132g, 0,257 mmol) en THF (1,54 mL), acetonitrilo (0,77 mL) usando hidróxido de litio acuoso 1N monohidrato (0,771 mL, 0,771 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**488c**) (117mg, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,91 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,10. MS (ES+): 486,1 (M+1); (ES-): 484,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{22}F_3NO_5$.HCl.H_2O: C, 57,84; H, 4,67; Cl, 6,57; N, 2,59; Encontrado: C, 58,06; H, 4,41; Cl, 6,59; N, 2,73.

Esquema-489



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**489b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**489a**)

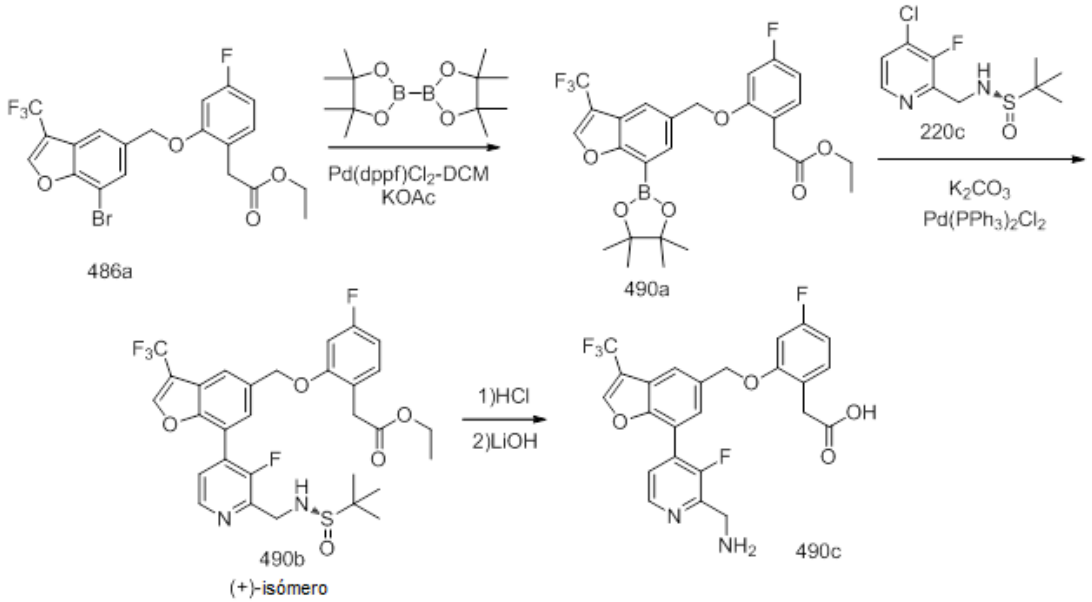
Se preparó el compuesto **489a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488a**) (225 mg, 0,462 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (114 mg, 0,556 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,069 mmol) y una solución de K_2CO_3 (191 mg, 1,385 mmol) en agua

(0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**489a**) (140mg, 57 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO d_6) δ -58,10, -121,91; MS (ES+): 532,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**489b**)

Se preparó el compuesto **489b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**489a**) (0,137g, 0,258 mmol) en THF (1,55 mL), acetonitrilo (0,773 mL) usando hidróxido de litio acuoso 1N monohidrato (0,773 mL, 0,773 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**489b**) (115 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO d_6) δ -58,02, -118,53. MS (ES+): 504,1 (M+1); (ES-): 502,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{21}F_4NO_5$.HCl: C, 57,84; H, 4,11; Cl, 6,57; N, 2,59; Encontrado: C, 57,47; H, 4,02; Cl, 6,53; N, 2,61.

Esquema-490



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**490c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**490a**)

Se preparó el compuesto **490a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**486a**) (1,5 g, 3,16 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (1,202 g, 4,73 mmol), acetato de potasio (0,929 g, 9,47 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,258 g, 0,316 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**490a**) (1,46 g, 89 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,99, -112,64.

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**490b**)

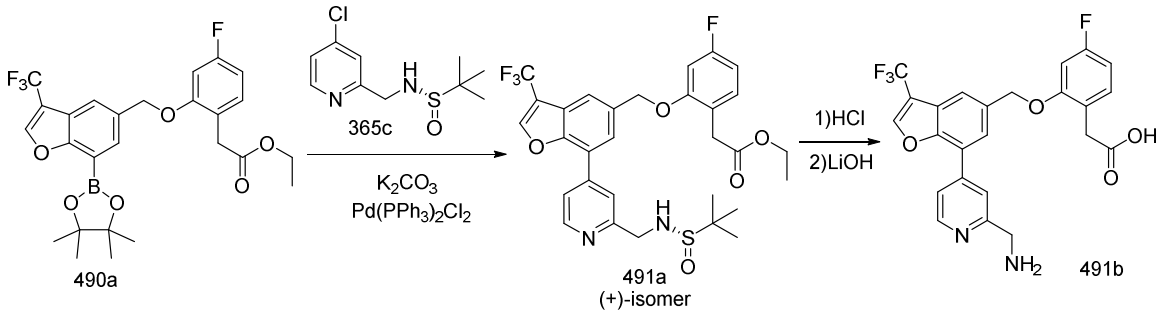
Se preparó el compuesto **490b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**490a**) (280mg, 0,536 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (142 mg, 0,536 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56 mg, 0,080 mmol) y una solución de K_2CO_3 (222 mg, 1,608 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-30%], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**490b**) (282mg, 84 % de rendimiento) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,92 – 5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H).; MS (ES+): 625,1 (M+1);). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,07, -112,54, -128,19; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +24 (c = 0,1, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**490c**)

A una solución agitada de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**490b**) (280mg, 0,448 mmol) en THF (7,5 mL) se agregó ácido clorhídrico (4M en 1-4-dioxano, 0,224 mL, 0,897 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (5 mL), acetonitrilo (2,5 mL) y agua (2,5 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (105 mg, 2,501 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el THF y el acetonitrilo. La reacción se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido separado se decantó y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**490c**) (51mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H, intercambiable por D_2O), 8,95 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,12 – 7,95 (m, 1H), 7,83 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz,

1H), 5,37 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,56 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,02, -112,91, -128,49. MS (ES+): 493,1 (M+1); (ES-): 491,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{17}F_5N_2O_4 \bullet HCl \bullet 0{,}5H_2O$: C, 53,59; H, 3,56; Cl, 6,59; N, 5,21; Encontrado: C, 53,53; H, 3,43; Cl, 6,62; N, 5,30.

Esquema-491



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**491b**)

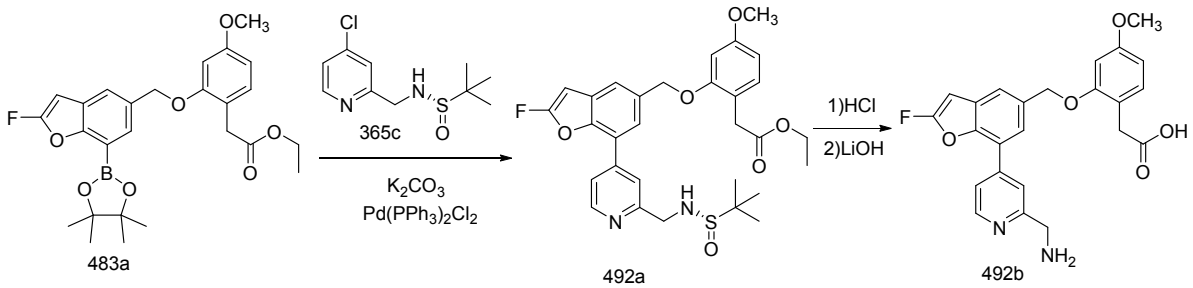
Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**491a**)

Se preparó el compuesto **491a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**490a**) (280mg, 0,536 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (132 mg, 0,536 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56 mg, 0,080 mmol) y una solución de K_2CO_3 (222 mg, 1,608 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 6 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-30%], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**491a**) (235mg, 72 % de rendimiento) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 6,1, 4,1 Hz, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,17 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 607,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +10 (c = 0,15, MeOH).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**491b**)

A una solución agitada de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**491a**) (231mg, 0,381 mmol) en THF (6 mL) se agregó ácido clorhídrico (4M en 1-4-dioxano, 0,190 mL, 0,762 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (4 mL), acetonitrilo (2 mL) y agua (2 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (84 mg, 1,999 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el THF y el acetonitrilo. La reacción se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido separado se decantó y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**491b**) (93mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 5,3, 0,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,04 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,80, -112,92. MS (ES+): 475,1 (M+1); (ES-): 473,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{18}F_4N_2O_4 \bullet 1{,}25HCl \bullet 1{,}5H_2O$: C, 52,70; H, 4,10; Cl, 8,10; N, 5,12; Encontrado: C, 52,50; H, 3,92; Cl, 8,50; N, 5,06.

Esquema-492



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**492b**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**492a**)

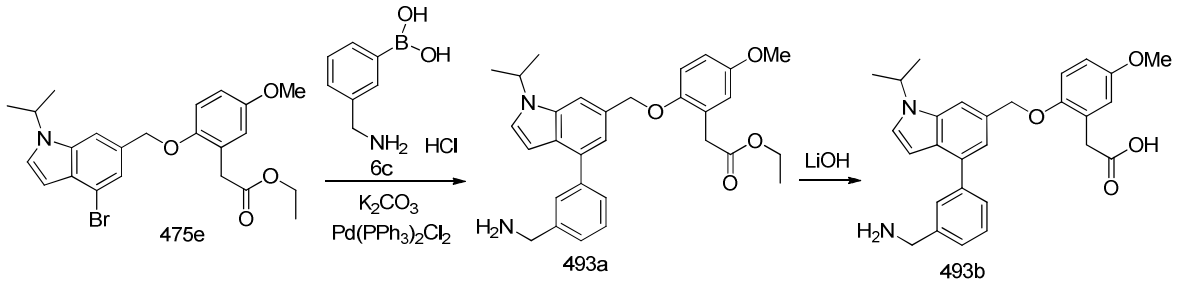
Se preparó el compuesto **492a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**483a**) (260 mg, 0,537 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (132 mg, 0,537 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (57 mg, 0,081 mmol) y una solución de K_2CO_3 (223 mg, 1,611 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 15 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-30%], (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**492a**) (168mg, 55 % de rendimiento) como un aceite marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, J = 22,9, 5,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, J = 31,6 Hz, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,56 – 6,43 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 29,3, 4,9 Hz, 2H), 3,93 (qd, J = 7,1, 3,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 1,18 (s, 9H), 1,02 – 0,93 (m, 3H); MS (ES+): 569,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**492b**)

A una solución agitada de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**492a**) (168 mg, 0,295 mmol) en THF (5 mL) se agregó ácido clorhídrico (4M en 1-4-dioxano, 0,148 mL, 0,591 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (5 mL), acetonitrilo (1 mL) y agua (1 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (62 mg, 1,477 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el THF y el acetonitrilo. La reacción se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido separado se decantó y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**492b**) (77mg, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 7,98 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 – 6,45 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,16. MS (ES+): 437,1 (M+1); (ES-): 435,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}FN_2O_5$,1,75HCl,2H2O: C, 53,75; H, 5,03; Cl, 11,57; N, 5,22; Encontrado, 53,83; H, 4,80; Cl, 11,84; N, 5,19.

Esquema-493



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**493b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**493a**)

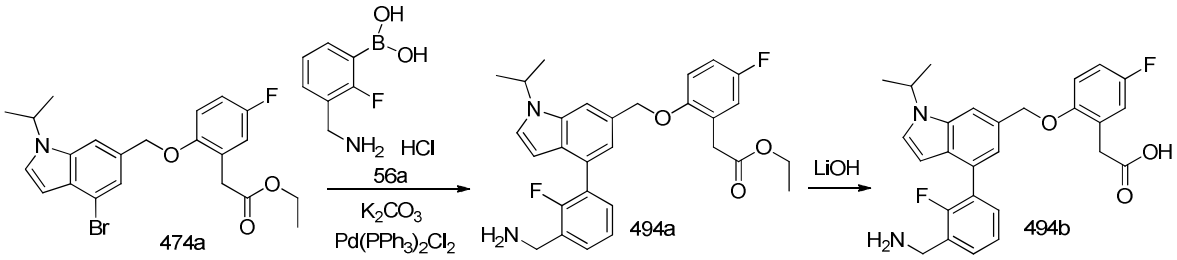
Se preparó el compuesto **493a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**475e**) (100 mg, 0,217 mmol) en dioxano (4 mL), agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (61 mg, 0,326 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (15 mg, 0,022 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,197 mL, 0,652 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM), 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**493a**) (83 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 487 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**493b**)

Se preparó el compuesto **493b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acetato de etilo (**493a**) (83 mg, 0,171 mmol) en MeOH (3 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (0,426 mL, 0,853 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O], base libre de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-metoxifenil)acético (**493b**) (60 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,1 Hz,

1H), 6,66 – 6,57 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,81 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+): 459 (M+1), (ES-): 457 (M-1).

Esquema-494



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**494b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**494a**)

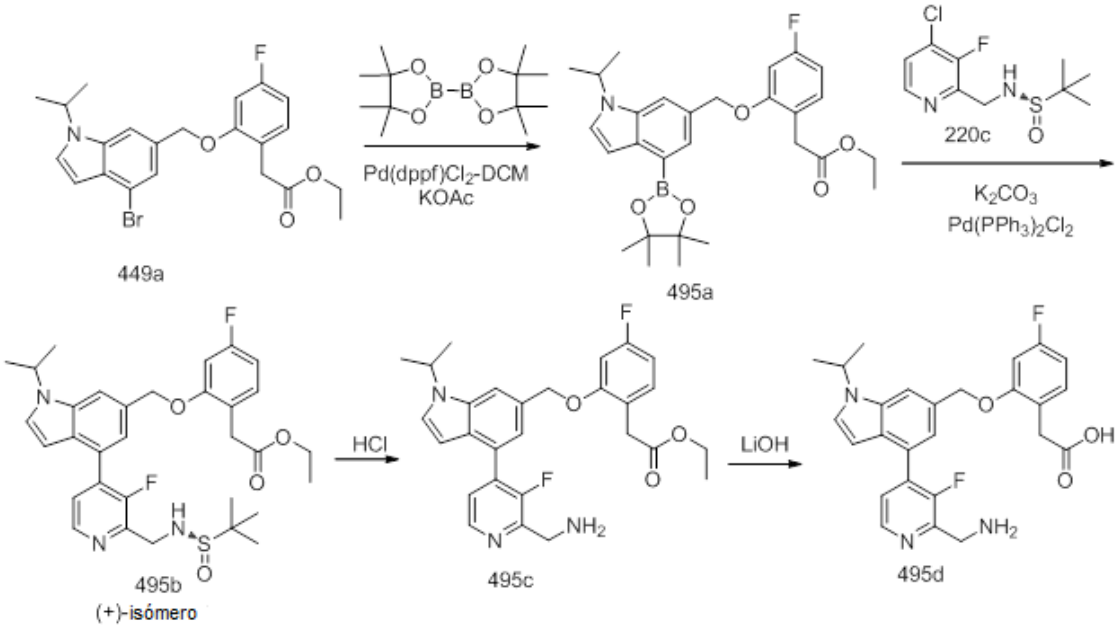
Se preparó el compuesto **494a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474a**) (110 mg, 0,245 mmol) en dioxano (4 mL)/agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (76 mg, 0,368 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (17 mg, 0,025 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,223 mL, 0,736 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**494a**) (86 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES+): 493 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**494b**)

Se preparó el compuesto **494b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**494a**) (86 mg, 0,175 mmol) en MeOH (3 mL), usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (0,436 mL, 0,873 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O], base libre de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-6-

il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**494b**) (63 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 2H), 7,40 (td, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 2H), 6,95 – 6,85 (m, 1H), 6,28 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,06, -124,61; MS (ES+): 465 (M+1), (ES-): 463 (M-1).

Esquema-495



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**495d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**495a**)

Se preparó el compuesto **495a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**449a**) (0,7 g, 1,56 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,60 g, 2,34 mmol), acetato de potasio (0,46 g, 4,68 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,19 g, 0,23 mmol) en dioxano anhidro (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 24 g, eluyendo con EtOAc/MeOH=9:1 en hexano entre 0-10%], 2-(4-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**495a**) (0,6 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo;

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,78 – 6,66 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,33 (s, 12H), 1,04 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**495b**)

Se preparó el compuesto **495b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**495a**) (300 mg, 0,61 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (192 mg, 0,73 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32 mg, 0,045 mmol) y una solución de K_2CO_3 (251 mg, 1,82 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**495b**) (300 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+) 598,3 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +22 (c = 0,1, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**495c**)

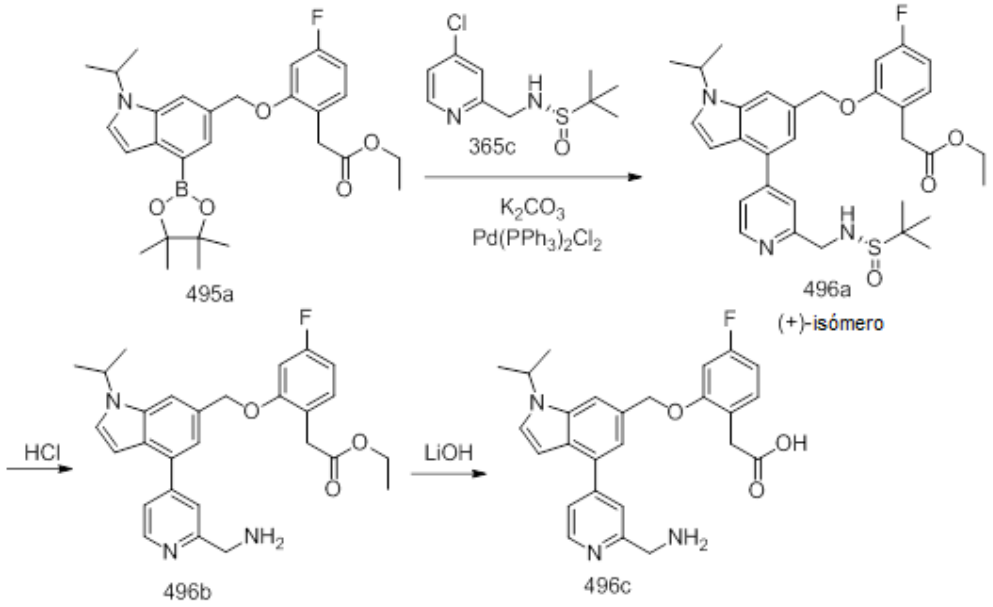
Se preparó el compuesto **495c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**495b**) (300 mg, 0,50 mmol) en DCM (4 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,38 mL, 1,51 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**495c**) (200 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 494,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**495d**)

Se preparó el compuesto **495d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**495c**) (200 mg, 0,41 mmol) en THF/MeOH (8 mL

de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (136 mg, 3,24 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18 de 50g, eluyendo con acetonitrilo en agua 0-100%], ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**495d**) (140 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113,44, -130,73; MS (ES+): 466,20 (M+1); (ES-): 464,20 (M-1).

Esquema-496



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**496c**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**496a**)

Se preparó el compuesto **496a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**495a**) (300 mg, 0,61 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (179

mg, 0,73 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64 mg, 0,09 mmol) y una solución de K_2CO_3 (251 mg, 1,82 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%), (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**496a**) (300 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 580,3 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +21 (c = 0,1, MeOH).

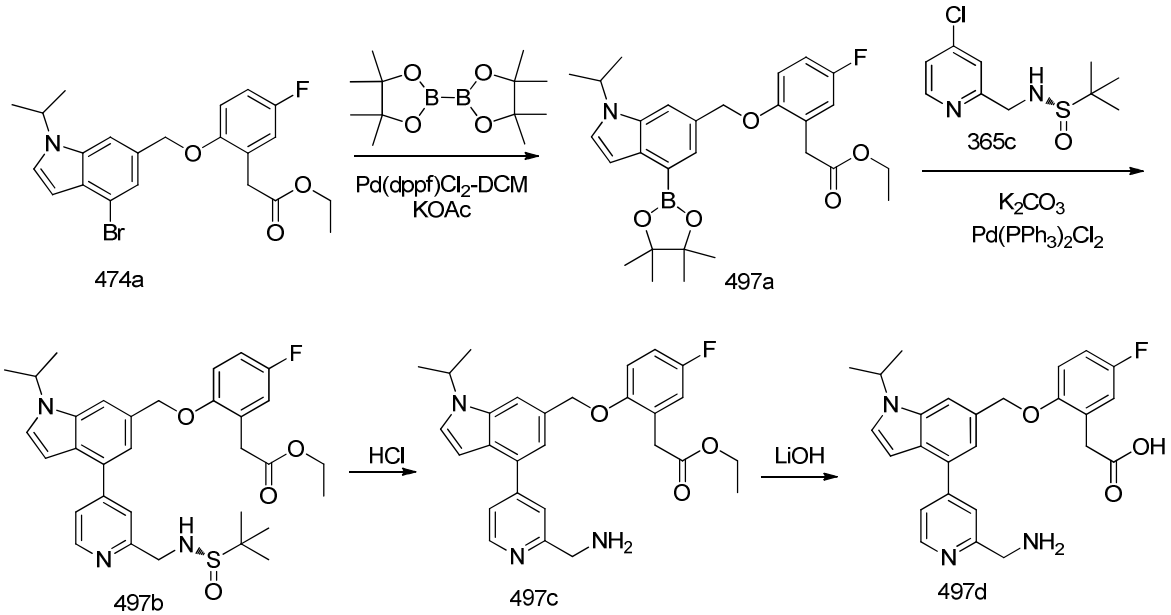
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**496b**)

Se preparó el compuesto **496b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**496a**) (300 mg, 0,52 mmol) en DCM (5 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,39 mL, 1,55 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80/DCM entre 0-70%], 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**496b**) (200 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 476,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**496c**)

Se preparó el compuesto **496c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**496b**) (200 mg, 0,42 mmol) en THF/MeOH (8 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (141 mg, 3,36 mmol) en agua (2 mL)y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18 de 50g, eluyendo con acetonitrilo en agua 0-100%], base libre de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**496c**) (140 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,11 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,83 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114,91; MS (ES+): 448,20 (M+1); (ES-): 446,15 (M-1).

Esquema-497



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**497d**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**497a**)

Se preparó el compuesto **497a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**474a**) (0,57 g, 1,271 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,484 g, 1,907 mmol), acetato de potasio (0,374 g, 3,81 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,104 g, 0,127 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-6%), 2-(5-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**497a**) (471 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 3H), 6,76 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,85 - 4,67 (m, 1H), 4,01 (qd, J = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 12H), 1,06 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,26; LC-MS: t = 3,23 min; MS (ES+): 496 (M+1).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**497b**)

Se preparó el compuesto **497b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**497a**) (224 mg, 0,452 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (145 mg, 0,588 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32 mg, 0,045 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,411 mL, 1,357 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**497b**) (255 mg, 97 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; MS (ES+) 580 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +40 (c = 0,01, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**497c**)

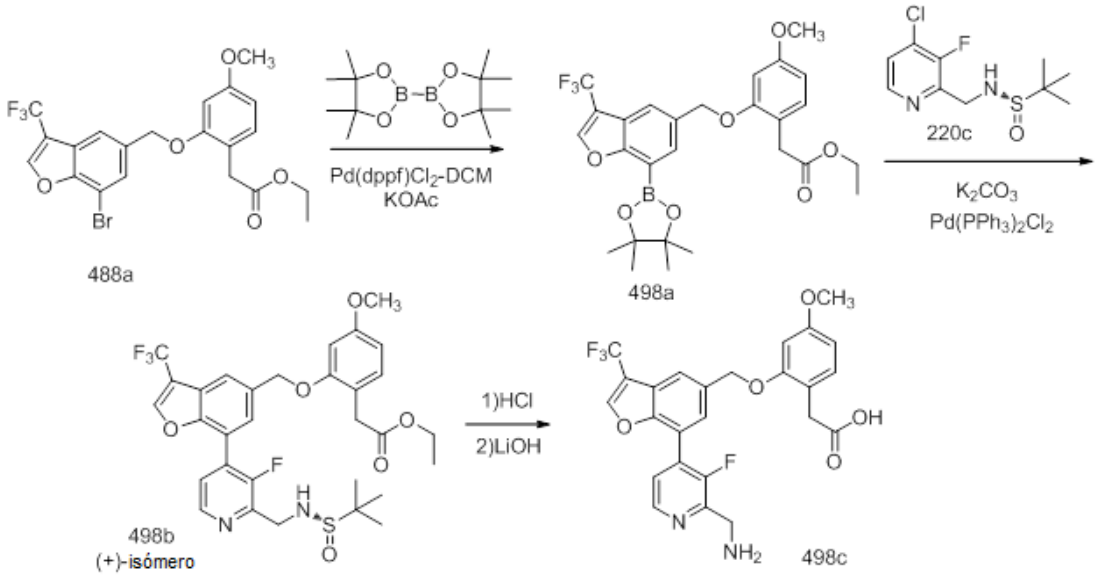
Se preparó el compuesto **497c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**497b**) (255 mg, 0,440 mmol) en DCM (4 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,275 mL, 1,100 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**497c**) (148 mg, 71 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; MS (ES+): 476 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**497d**)

Se preparó el compuesto **497d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**497c**) (148 mg, 0,311 mmol) en MeOH (3 mL) usando una solución acuosa de LiOH 2,0 M (0,778 mL, 1,556 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa (columna C-18 de 100g eluyendo con acetonitrilo en agua 0-60%), base libre de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**497d**) (50 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido amarilo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,02 - 6,86 (m, 3H), 6,73

(d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,91 - 4,75 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -125,21; MS (ES+): 448 (M+1), (ES-): 446 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{26}FN_3O_3$,0,75H_2O: C, 67,74; H, 6,01; N, 9,11; Encontrado: C, 67,54; H, 5,99; N, 9,13.

Esquema-498



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**498c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**498a**)

Se preparó el compuesto **498a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**488a**) (0,9 g, 1,847 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (0,704 g, 2,77 mmol), acetato de potasio (0,544 g, 5,54 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-DCM (0,151 g, 0,185 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**498a**) (797 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd,

J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,05 – 3,97 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,99.

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**498b**)

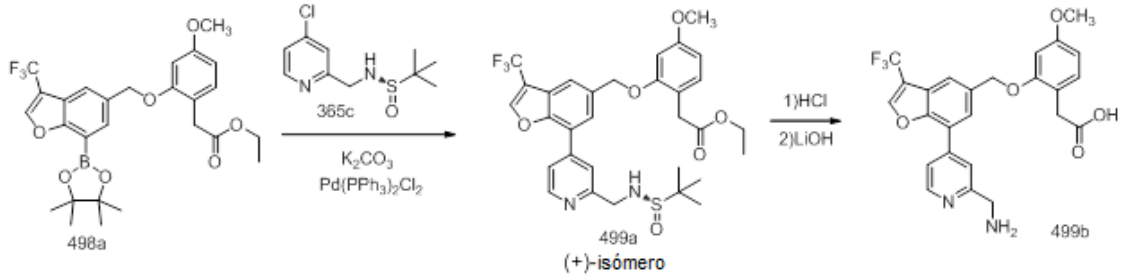
Se preparó el compuesto **498b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**498a**) (265mg, 0,496 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (131 mg, 0,496 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (52,2 mg, 0,074 mmol) y una solución de K_2CO_3 (206 mg, 1,488 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-30%], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**498b**) (203 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 – 8,87 (m, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,84 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,42 (dd, *J* = 5,9, 2,0 Hz, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,08, -128,17; MS (ES+): 637,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +25,10 (c = 0,255, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**498c**)

A una solución agitada de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**498b**) (200mg, 0,314 mmol) en THF (5,25 mL) se agregó ácido clorhídrico (4M en 1-4-dioxano, 0,157 mL, 0,628 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (3,5 mL), acetonitrilo (1,75 mL) y agua (1,75 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (73 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el THF y el acetonitrilo. La reacción se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido separado se decantó y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y

acetonitrilo entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**498c**) (22 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,03, -128,47; MS (ES+): 505,1 (M+1); (ES-): 503,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{20}F_4N_2O_5$.HCl,1,75H_2O: C, 52,46; H, 4,31; Cl, 6,19; N, 4,89; Encontrado: C, 52,52; H, 4,00; Cl, 6,36; N, 5,16.

Esquema-499



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**499b**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**499a**)

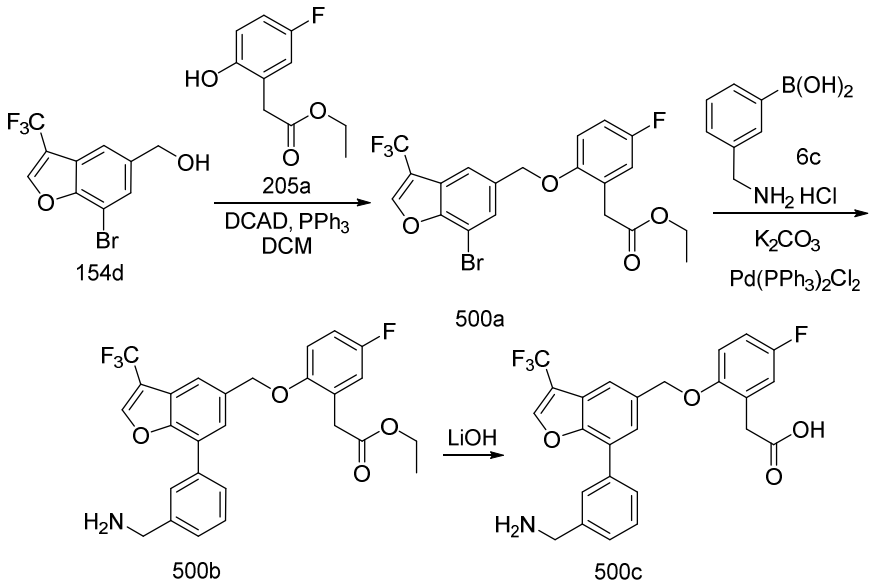
Se preparó el compuesto **499a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**498a**) (265 mg, 0,496 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (122 mg, 0,496 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (52,2 mg, 0,074 mmol) y una solución de K_2CO_3 (206 mg, 1,488 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-30%], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**499a**) (147 mg, 48 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,78 (dd, J

= 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,38 (dd, *J* = 6,1, 4,2 Hz, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,07 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,05; MS (ES+): 619,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +16,84 (c = 0,095, MeOH).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**499b**)

A una solución agitada de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**499a**) (140mg, 0,226 mmol) en THF (3,75 mL) se agregó ácido clorhídrico (4,0 M en 1-4-dioxano, 0,113 mL, 0,453 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (2,5 mL), acetonitrilo (1,25 mL) y agua (1,25 mL) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (52,5 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el THF y el acetonitrilo. La reacción se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido separado se decantó y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%] para dar sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**499b**) (67 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,55 – 6,44 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,00; MS (ES+): 487,1 (M+1); (ES-): 485,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_3N_2O_5$,1,5HCl,3H_2O: C, 50,45; H, 4,83; Cl, 8,94; N, 4,71; Encontrado: C, 50,32; H, 4,63; Cl, 8,70; N, 4,38.

Esquema-500



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**500c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**500a**)

Se preparó el compuesto **500a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**) (1g, 3,39 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina (0,978 g, 3,73 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**205a**) (0,806 g, 4,07 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,369 g, 3,73 mmol) en DCM (35 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 20% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**500a**) (1,16 g, 72,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,23 – 6,98 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,23, -123,71.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**500b**)

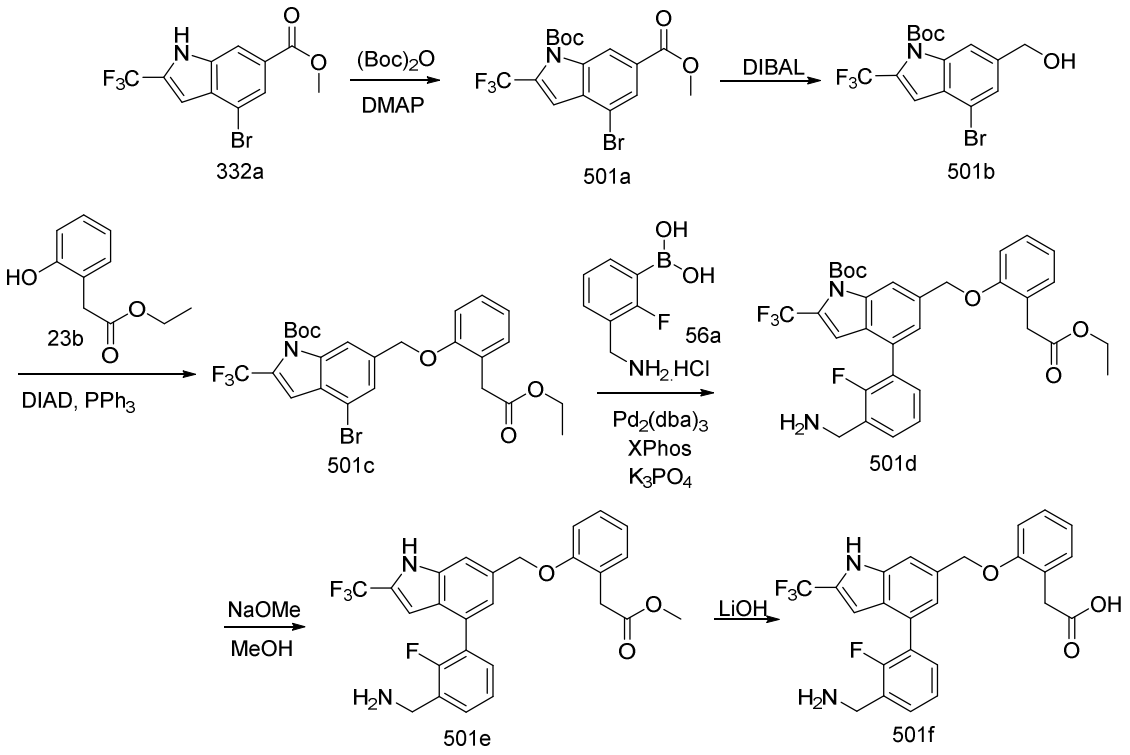
Se preparó el compuesto **500b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**500a**) (225 mg, 0,473 mmol) en dioxano (8 mL) usando

clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (106 mg, 0,568 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49,8 mg, 0,071 mmol) y una solución de K_2CO_3 (196 mg, 1,420 mmol) en agua (0,8 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-50%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**500b**) (135 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 – 8,82 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 502,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**500c**)

Se preparó el compuesto **500c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**500b**) (0,13 g, 0,259 mmol) en THF (1,6 mL), acetonitrilo (0,8 mL) usando hidróxido de litio acuoso 1N monohidrato (0,8 mL, 0,8 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**500c**) (85 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,18 – 7,01 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,98, -123,90; MS (ES+): 474,1 (M+1); (ES-): 472,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl,0,5H_2O: C, 57,87; H, 4,08; Cl, 6,83; N, 2,70; Encontrado: C, 58,06; H, 3,96; Cl, 6,62; N, 2,72.

Esquema-501



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**501f**)

Paso-1: Preparación de 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-1,6-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 6-metilo (**501a**)

A una suspensión de 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**332a**) (1,05 g, 3,26 mmol) y $(Boc)_2O$ (1,067 g, 4,89 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente se agregó DMAP (0,040 g, 0,326 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado (25 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, columna de 24 g, eluyendo con 0-3% de EtOAc en hexano) para dar 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-1,6-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 6-metilo (**501a**) (1,31 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 - 8,76 (m, 1H), 8,00 (dt, J = 43,0, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 36,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,65 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,51.

Paso-2: Preparación de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501b**)

Se preparó el compuesto **501b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-212 a partir de 4-bromo-2-(trifluorometil)-1H-indol-1,6-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 6-metilo (**501a**) (1,31 g, 3,10 mmol) en DCM (15 mL) usando DIBAL-H en DCM 1 M (7,76 mL, 7,76 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-15% de EtOAc en Hexano), 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501b**) (0,89 g, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,64 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,06; MS (ES-): 292/294 (M-Boc-1).

Paso-3: Preparación de 4-bromo-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501c**)

Se preparó el compuesto **501c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501b**) (0,89 g, 2,258 mmol) en tolueno (20 mL) usando trifenilfosfina (1,184 g, 4,52 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,407 g, 2,258 mmol) y DIAD (0,913 g, 4,52 mmol) en tolueno (5 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, columna de 24 g, eluyendo con EtOAc en hexanos entre 0-5%), 4-bromo-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501c**) (0,84 g, 67 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 44,2, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 34,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,02 (qd, J = 7,1, 1,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,63 (s, 9H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -57,18; MS (ES-): 454/456 (M-Boc -1).

Paso-4: Preparación de 4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501d**)

Se preparó el compuesto **501d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 4-bromo-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501c**) (193 mg, 0,347 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)-2-fluorofenilborónico (**56a**) (107 mg, 0,520 mmol), una solución de K_3PO_4 acuoso 1,27 M (0,546 mL, 0,694 mmol) en agua, $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0,035 mmol), XPhos (33 mg, 0,069 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM entre 0-3%], 4-

(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501d**) (220 mg, 106 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 7,61 (td, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 9,3, 6,3 Hz, 2H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 - 3,76 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 1,64 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56,88, -122,89; MS (ES+): 601 (M+1).

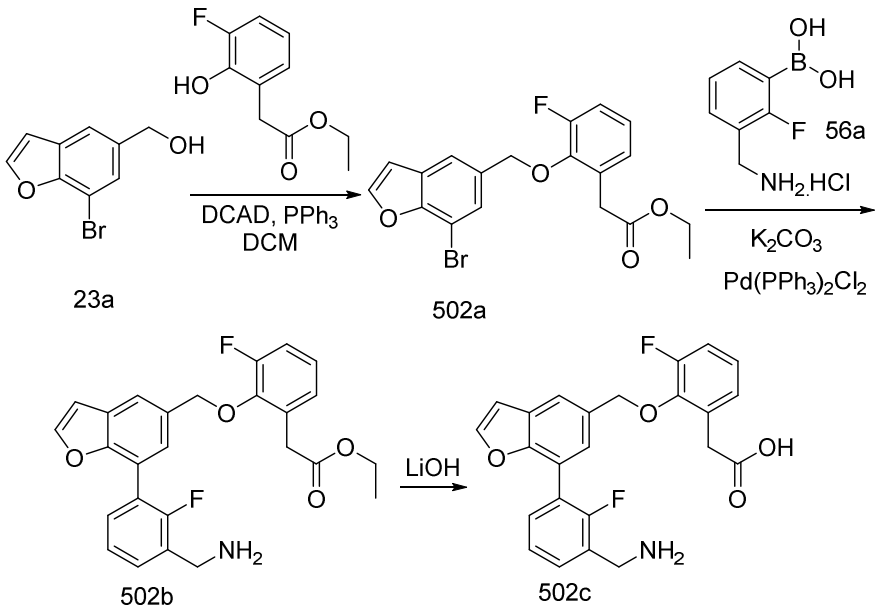
Paso-5: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**501e**)

A una solución de 4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**501d**) (220 mg, 0,366 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó NaOMe (25 % en peso en MeOH) (0,251 mL, 1,099 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se evaporó hasta secar para dar 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**501e**) (134 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional; MS (ES+): 487 (M+1), (ES-): 485 (M-1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**501f**)

Se preparó el compuesto **501f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de metilo (**501e**) (134 mg, 0,275 mmol) en MeOH (3 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (0,413 mL, 0,826 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60 % acetonitrilo en agua], sal de litio de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**501f**) (50 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7,83 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 14,4, 6,9 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,39 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,88, -121,66; MS (ES+): 472 (M+1), (ES-): 471 (M-1).

Esquema-502



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**502c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**502a**)

Se preparó el compuesto **502a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**23a**) (699 mg, 3,08 mmol) en DCM (8 mL) usando trifenilfosfina (801 mg, 3,05 mmol), 2-(3-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (604 mg, 3,05 mmol; CAS# 1261451-84-6) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1,15 g, 3,13 mmol) en DCM (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0 hasta 50% de acetato de etilo en hexanos), 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**502a**) (633 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 11,8, 6,1, 3,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 5,20 – 5,05 (m, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,82.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**502b**)

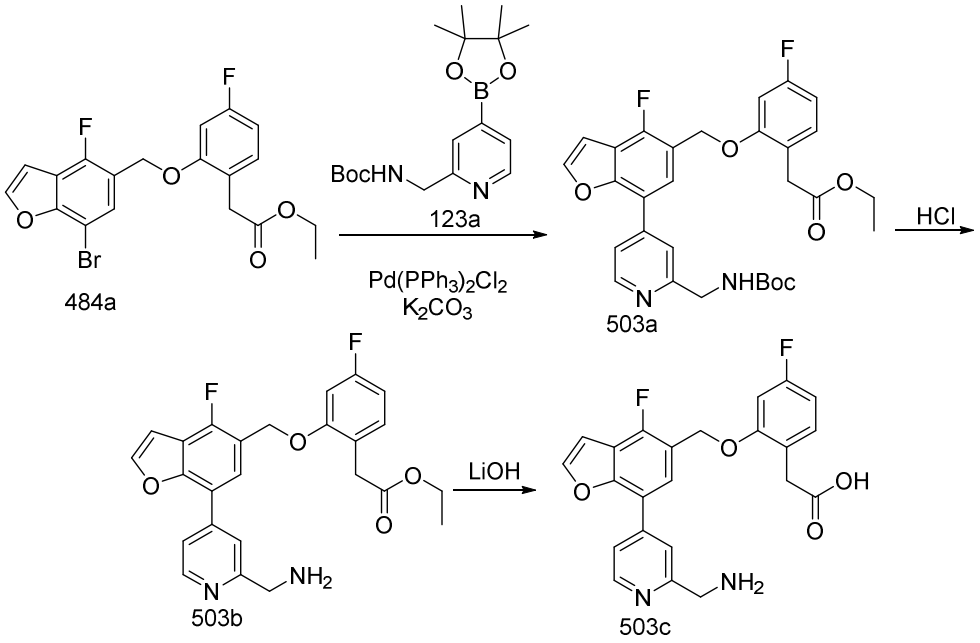
Se preparó el compuesto **502b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo

(**502a**) (150 mg, 0,368 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (93 mg, 0,553 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (39 mg, 0,055 mmol) y una solución de K_2CO_3 (153 mg, 1,105 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 12g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%], 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**502b**) (149 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ES+): 452,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**502c**)

Se preparó el compuesto **502c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**502b**) (149 mg, 0,330 mmol) en THF/acetonitrilo (6 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (82 mg, 1,954 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C18, 50 g, eluyendo con 0,1% de HCl acuoso en agua y acetonitrilo entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**502c**) (79 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 2H), 8,11 – 8,02 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 – 7,58 (m, 2H), 7,52 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 1H), 7,14 – 6,98 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,58, -129,89. MS (ES+): 424,1 (M+1); MS (ES-): 422,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_2NO_4$,1,1HCl,1,25H_2O: C, 59,31; H, 4,69; Cl, 8,02; N, 2,88; Encontrado: C, 59,32; H, 4,59; Cl, 7,94; N, 3,06.

Esquema-503



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**503c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**503a**)

Se preparó el compuesto **503a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**484a**) (177 mg, 0,416 mmol) en dioxano (5 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (145 mg, 0,434 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (44 mg, 0,062 mmol) y una solución de K_2CO_3 (173 mg, 1,249 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%), 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**503a**) (193 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 553,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**503b**)

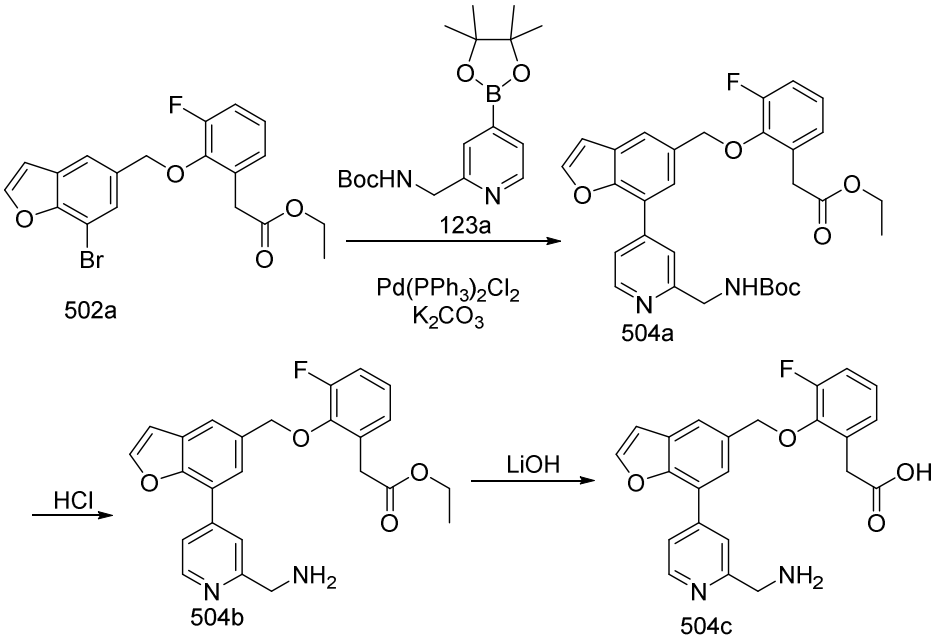
Se preparó el compuesto **503b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**503a**) (193 mg, 0,349 mmol) en

etanol (6 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,873 mL, 3,49 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**503b**) (127 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 453,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**503c**)

Se preparó el compuesto **503c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**503b**) (127 mg, 0,281 mmol) en MeOH / THF (6 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (78 mg, 1,859 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**503c**) (78 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,66 (s, 3H), 8,31 – 8,21 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 – 7,92 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,82, -121,04. MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,1,9HCl,2H_2O: C, 52,15; H, 4,55; Cl, 12,72; N, 5,29; Encontrado: C, 52,50; H, 4,26; Cl, 12,88; N, 5,45.

Esquema-504



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**504c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**504a**)

Se preparó el compuesto **504a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**502a**) (163 mg, 0,4 mmol) en dioxano (5 mL) usando ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**123a**) (169 mg, 0,506 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 mg, 0,06 mmol) y una solución de K_2CO_3 (166 mg, 1,201 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-70%), 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**504a**) (214 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 535,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**504b**)

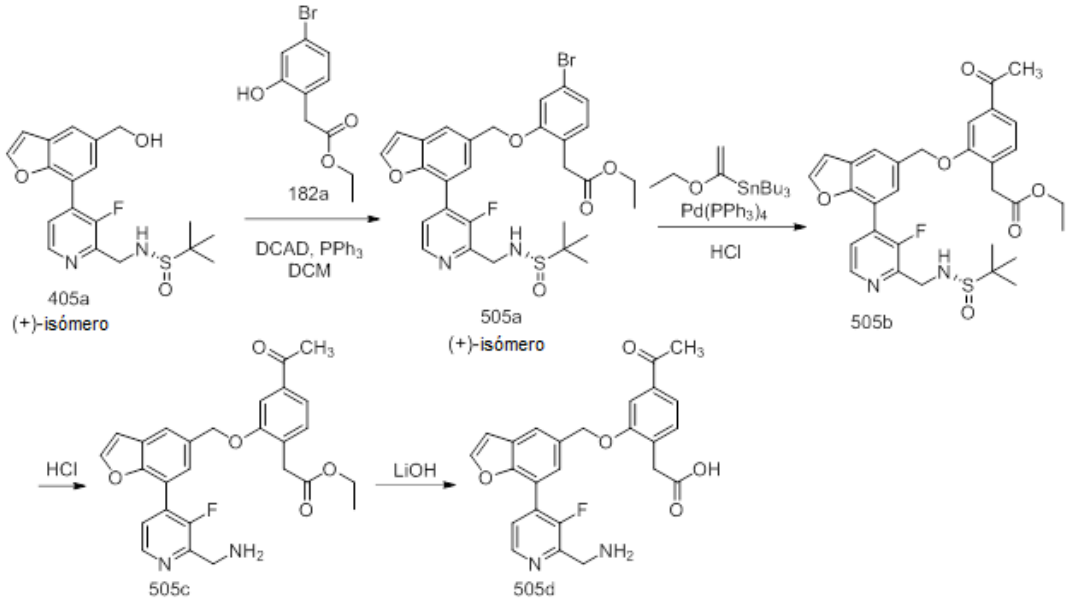
Se preparó el compuesto **504b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**504a**) (214 mg, 0,4 mmol) en etanol (6 mL) usando HCl en dioxano 4 M (1,0 mL, 4 mmol) y agitando a temperatura ambiente

durante 72 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM entre 0-90%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**504b**) (70 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ES+): 435,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**504c**)

Se preparó el compuesto **504c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**504b**) (70 mg, 0,161 mmol) en MeOH / THF (6 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (65 mg, 1,549 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**504c**) (45 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,61 (s, 3H), 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 7,18 – 6,99 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,64 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,81. MS (ES+): 407,1 (M+1); MS (ES-): 405,2 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,9HCl,1,5H_2O: C, 54,95; H, 4,79; Cl, 13,40; N, 5,57; Encontrado: C, 54,86; H, 4,56; Cl, 13,21; N, 5,60.

Esquema-505



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**505d**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505a**)

Se preparó el compuesto **505a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**405a**) (900 mg, 2,391 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (776 mg, 2,96 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**182a**) (590 mg, 2,277 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1087 mg, 2,96 mmol) en DCM (30 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con 0 hasta 50% de acetato de etilo en hexanos), (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505a**) (710 mg, 51 % de rendimiento) como una goma color amarillento claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, J = 4,9, 0,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,52 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,05 (m, 3H), 5,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,02; MS (ES+): 617,20; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +19,78 (c = 0,445, MeOH).

Paso-2: Preparación de (S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505b**)

Se preparó el compuesto **505b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-262 a partir de (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505a**) (650 mg, 1,053 mmol) en tolueno (15 mL) usando tributil(1-etoxivinil)estannano (0,469 mL, 1,316 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (122 mg, 0,105 mmol) y calentando a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno, luego hidrolizando usando HCl acuoso 3 N (1,053 mL, 3,16 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0% hasta 50% hasta 100% en acetato de etilo/metanol en hexanos 9:1), (S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505b**) (32 mg, 5%); MS (ES+): 581,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505c**)

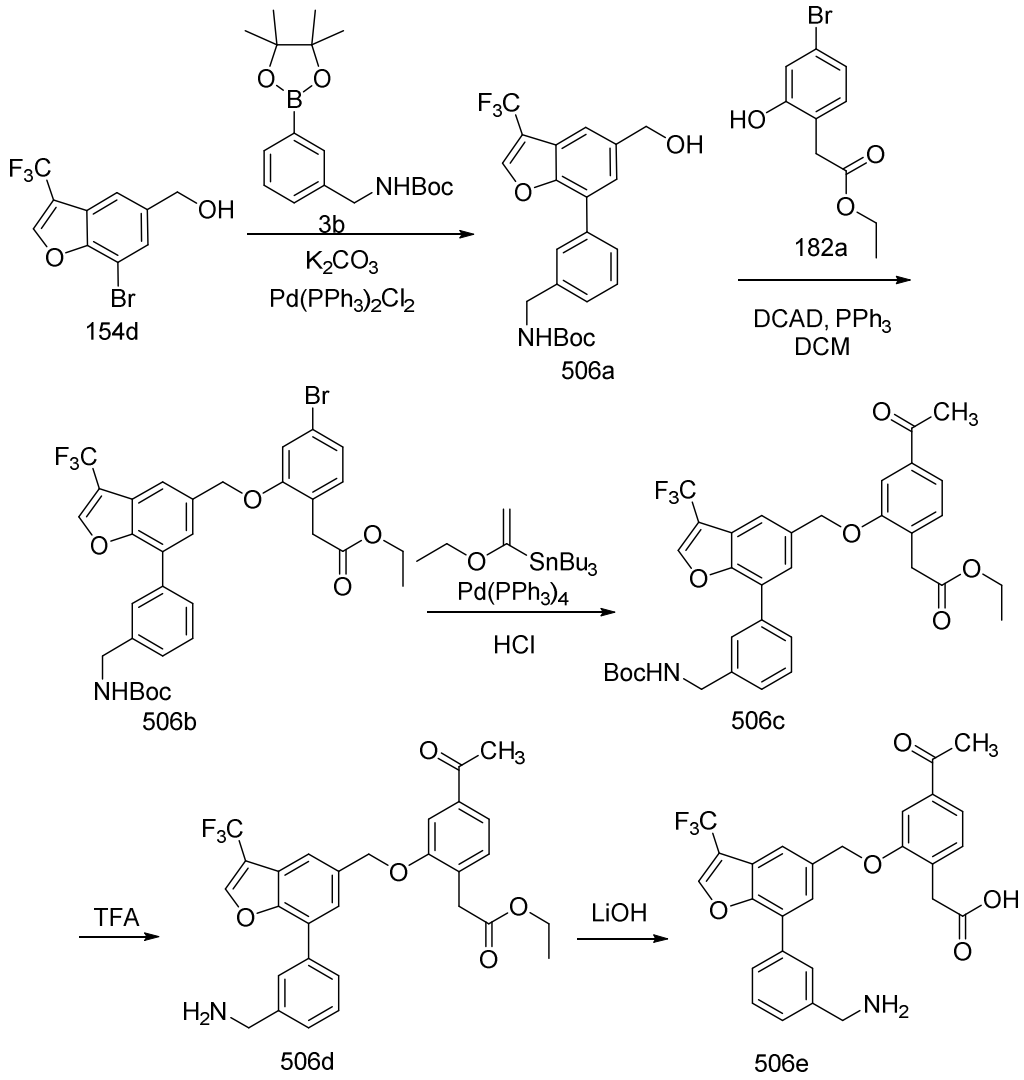
A una solución de (S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505b**) (30 mg, 0,052 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó HCl 3 N (0,052 mL, 0,155 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505c**) que se usó sin modificaciones para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso-4: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**505d**)

Se preparó el compuesto **505d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**505c**) (25 mg, 0,052 mmol) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (18 mg, 0,416 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 50%], sal de HCl de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**505d**) (4 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,13 – 8,09 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,45 – 4,34

(m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,28; MS (ES+): 449,15 (M+1).

Esquema-506



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**506e**)

Paso-1: Preparación de 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**506a**)

Se preparó el compuesto **506a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**154d**)(1,0 g, 3,39 mmol) en dioxano (30 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**3b**) (1,129 g, 3,39 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (357 mg, 0,508

mmol) y una solución de K_2CO_3 (1,405 g, 10,17 mmol)) en agua (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con 0 hasta 35% de acetato de etilo en hexanos)], 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de tert-butilo (**506a**) (1,05 g, 74 % de rendimiento) como un sólido gomoso color marrón claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (dq, J = 12,6, 7,0, 6,2 Hz, 2H), 7,40 – 7,23 (m, 1H), 5,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,10; MS (ES+): 444,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506b**)

Se preparó el compuesto **506b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**506a**) (550 mg, 1,305 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (445 mg, 1,697 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**182a**) (338 mg, 1,305 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 623 mg, 1,697 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 25% de acetato de etilo en hexanos), 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506b**) (695mg, 80 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 – 8,78 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 3H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,24 – 7,10 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,07.

Paso-3: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506c**)

Se preparó el compuesto **506c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-262 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506b**) (570mg, 0,860 mmol) en tolueno (20 mL) usando tributil(1-etoxivinil)estannano (0,383 mL, 1,075 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (99 mg, 0,086 mmol) y calentando a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno, luego hidrolizando usando HCl acuoso 3 N (0,86 mL, 2,58 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de

sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos entre 0-35%], 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506c**) (290 mg, 5 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 3H), 7,68 – 7,32 (m, 6H), 5,40 (s, 2H), 4,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -58,08.

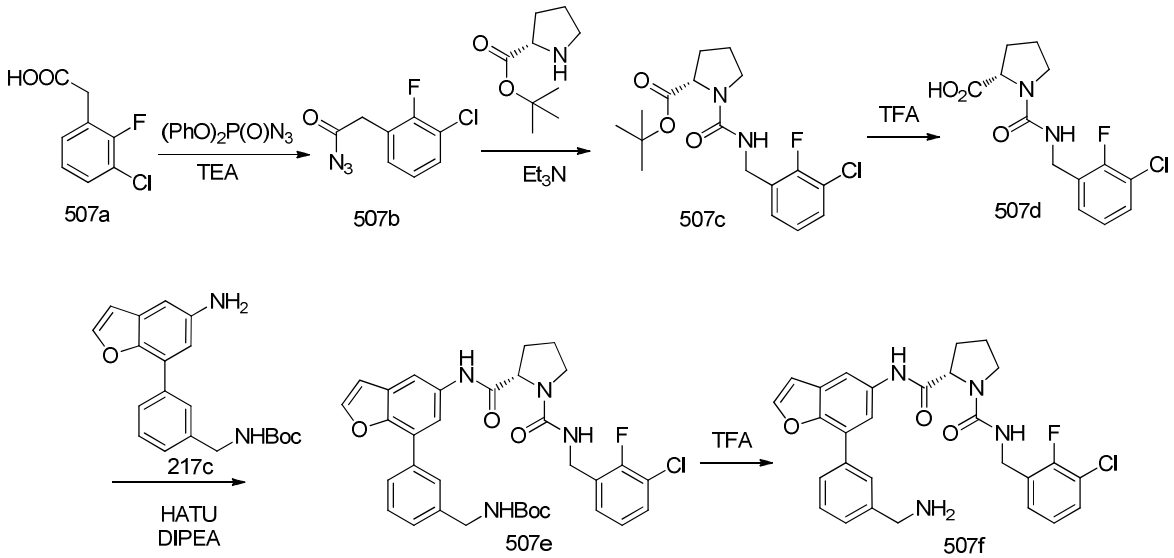
Paso-4: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506d**)

Se preparó el compuesto **506d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506c**) (270 mg, 0,432 mmol) en DCM (6,5 mL) usando TFA (0,665 mL, 8,63 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506d**) (225mg, 99 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (q, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,06; MS (ES+): 526,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**506e**)

Se preparó el compuesto **506e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**506d**) (220mg, 0,419 mmol) en THF (2,5 mL), acetonitrilo (1,25 mL) usando acuoso hidróxido de litio 1N monohidrato (1,25 mL, 1,25 mmol) y agitando la reacción durante 24 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 100%], sal de HCl de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**506e**) (167 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 – 7,80 (m, 3H), 7,68 – 7,54 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,51 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -58,01; MS (ES+): 498,2 (M+1).

Esquema-507



Preparación de (S)-N2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N1-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**507f**)

Paso-1: Preparación de azida de 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetilo (**507b**)

Se agregó azida de difenilfosforilo (1,182 mL, 5,30 mmol) a una suspensión de ácido 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acético (**507a**) (1 g, 5,30 mmol), TEA (0,739 mL, 5,30 mmol) en tolueno (15 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío luego se purificó por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (4g, DCM) dando azida de 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetilo (**507b**) (1,1 g, 97 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 3,92 (s, 2H).

Paso-2: Preparación de (S)- 1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxilato de *tert*-butilo (**507c**)

Una suspensión de azida de 2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetilo (**507b**) (1,1 g, 5,15 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó trietilamina (1,436 mL, 10,30 mmol), (S)- pirrolidin-2-carboxilato de *tert*-butilo (882 mg, 5,15 mmol) en THF (10 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía [sílice,(40g), eluyendo con hexanos/10% de metanol en acetato de etilo (1:0 hasta 1:1)] para dar (S)- 1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxilato de *tert*-butilo (**507c**) (1,45 g, 4,06 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (q, J = 6,8,

6,3 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,37 – 4,18 (m, 2H), 4,13 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,67 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 1,1 Hz, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,15; MS (ES+): 379,1(M+Na).

Paso-3: Preparación de ácido (S)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (**507d**)

Se preparó el compuesto **507d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (S)- 1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxilato de *tert*-butilo (**507c**) (1,42g, 3,98 mmol) en DCM (30 mL) usando TFA (4,60 mL, 59,7 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior, ácido (S)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (**507d**) (1,19 g, 99 % de rendimiento) como una espuma incolora, que se usó sin modificaciones para el siguiente paso. MS (ES+): 301,1(M+1).

Paso-4: Preparación de (S)- 3-(5-(1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**507e**)

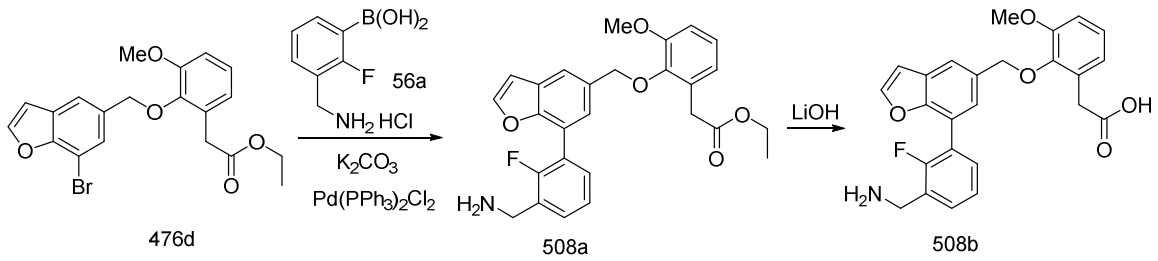
Se preparó el compuesto **507e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema-1 a partir de ácido (S)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (**507d**) (80 mg, 0,266 mmol) en DMF (1 mL) usando 3-(5-aminobenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**217c**) (90 mg, 0,266 mmol), DIPEA (0,185 mL, 1,064 mmol) y HATU (152 mg, 0,399 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con 0 hasta 50 % acetato de etilo /Hexano), (S)- 3-(5-(1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**507e**) (22mg, 13 % de rendimiento) como una goma color marrón claro. MS (ES+): 643,2 (M+Na).

Paso-5: Preparación de (S)-N2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N1-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**507f**)

Se preparó el compuesto **507f** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema-1 a partir de (S)- 3-(5-(1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**507e**) (21 mg, 0,034 mmol) en DCM (0,6 mL) usando TFA (0,052 mL, 0,676 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de (S)-N2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-N1-(3-cloro-2-fluorobencil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**507f**) (9mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,28 (s, 3H, intercambiable por D_2O), 8,04 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,92 – 7,85 (m,

2H), 7,85 – 7,74 (m, 2H), 7,58 (dt, *J* = 15,5, 7,7 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, intercambiable por D_2O), 4,53 – 4,04 (m, 5H), 3,63 – 3,36 (m, 2H), 2,21 – 1,88 (m, 4H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,16; MS (ES+): 521,2 (M+1); (ES-): 519,1 (M-1), 555,1 (M+Cl).

Esquema-508



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**508b**)

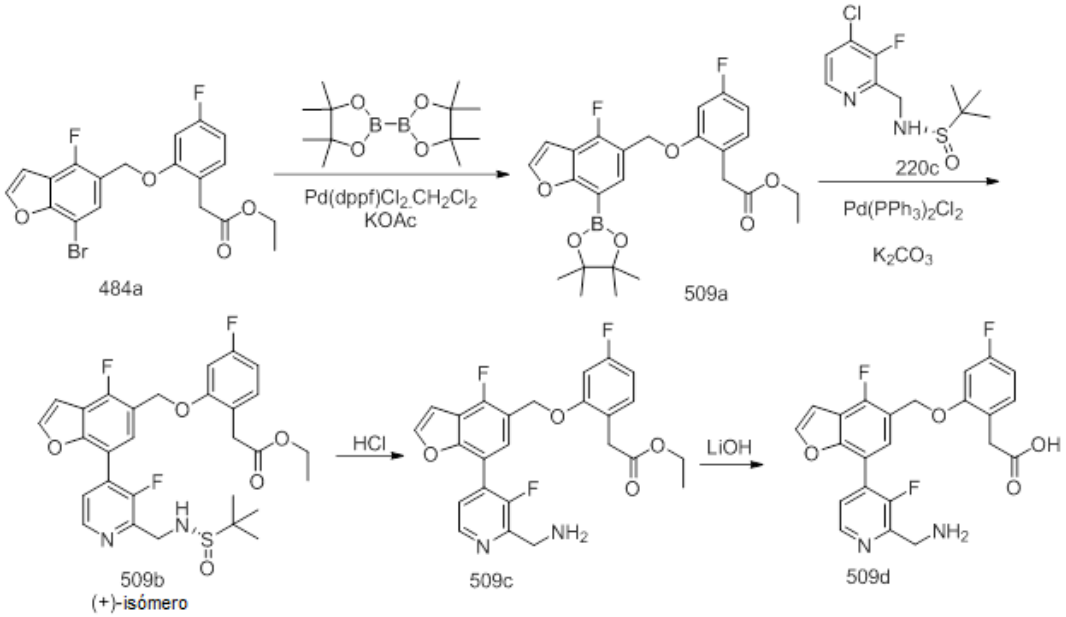
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**508a)**

Se preparó el compuesto **508a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**476d**) (160 mg, 0,382 mmol) en dioxano (4 mL), agua (1 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (118 mg, 0,572 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (27 mg, 0,038 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,347 mL, 1,145 mmol) bajo una atmósfera de N_2, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 12 g, eluyendo con 0-3% de MeOH en DCM), 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**508a)** (127 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 3H), 6,82 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121,88; LC-MS: t = 2,16 min; MS (ES+): 464 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**508b**)

Se preparó el compuesto **508b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**508a)** (127 mg, 0,274 mmol) en MeOH (3 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (0,685 mL, 1,370 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (100 g), eluyendo con 0-60% de MeCN en H_2O que contenía 0,1% HCl], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**508b**) (60 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 2H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118,58; MS (ES+): 436 (M+1), (ES-): 434 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}FNO_5$,1,1HCl.H_2O: C, 60,84; H, 5,13; Cl, 7,90; N, 2,84; Encontrado: C, 61,09; H, 4,94; Cl, 7,78; N, 3,15.

Esquema-509



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**509d**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**509a**)

Se preparó el compuesto **509a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato

de etilo (**484a**) (299 mg, 0,703 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (268 mg, 1,055 mmol), acetato de potasio (207 mg, 2,109 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (86 mg, 0,105 mmol) en dioxano anhidro (12 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 95 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(4-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**509a**) (265 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,26 – 5,13 (m, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,65, -118,76.

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**509b**)

Se preparó el compuesto **509b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((4-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**509a**) (262 mg, 0,555 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (191 mg, 0,721 mmol), Pd(PPh_3)$_2Cl_2$ (58 mg, 0,083 mmol) y una solución de K_2CO_3 (230 mg, 1,664 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-15%], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**509b**) (319 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 575,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +18,56 (c = 0,485, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**509c**)

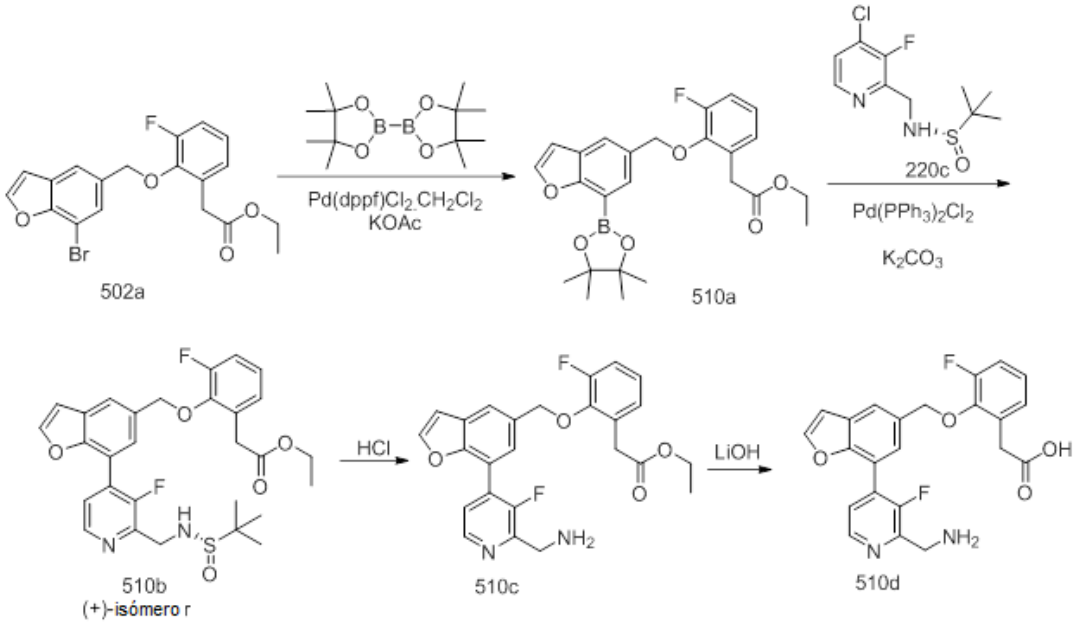
Se preparó el compuesto **509c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**509b**) (310 mg, 0,539 mmol) en etanol (8 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,8 mL, 3,20 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80/DCM entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-

fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**509c**) (143 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 9,7, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 0,90 (t, J = 7,7, 6,5 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,55, -121,74, -130,73. MS (ES+): 471,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**509d**)

Se preparó el compuesto **509d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**509c**) (140 mg, 0,298 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando LiOH (60 mg, 1,430 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18, 50g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**509d**) (89 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,84 – 8,48 (m, 4H), 8,29 – 8,11 (m, 1H), 7,91 – 7,66 (m, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,87, -121,02, -128,52; MS (ES+): 443,1 (M+1); MS (ES-): 441,1 (M-1).

Esquema-510



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**510d**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**510a**)

Se preparó el compuesto **510a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**502a**) (338 mg, 0,830 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (316 mg, 1,245 mmol), acetato de potasio (244 mg, 2,490 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (102 mg, 0,124 mmol) en dioxano anhidro (12 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 95 °C durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-40%], 2-(3-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**510a**) (305 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 11,7, 6,1, 3,8 Hz, 1H), 7,08 (td, J = 3,3, 2,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,76.

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**510b**)

Se preparó el compuesto **510b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(3-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**510a**) (300 mg, 0,660 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (227 mg, 0,858 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (70 mg, 0,099 mmol) y una solución de K_2CO_3 (274 mg, 1,981 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-15%], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**510b**) (368 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 557,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +18,69 (c = 0,76, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**510c**)

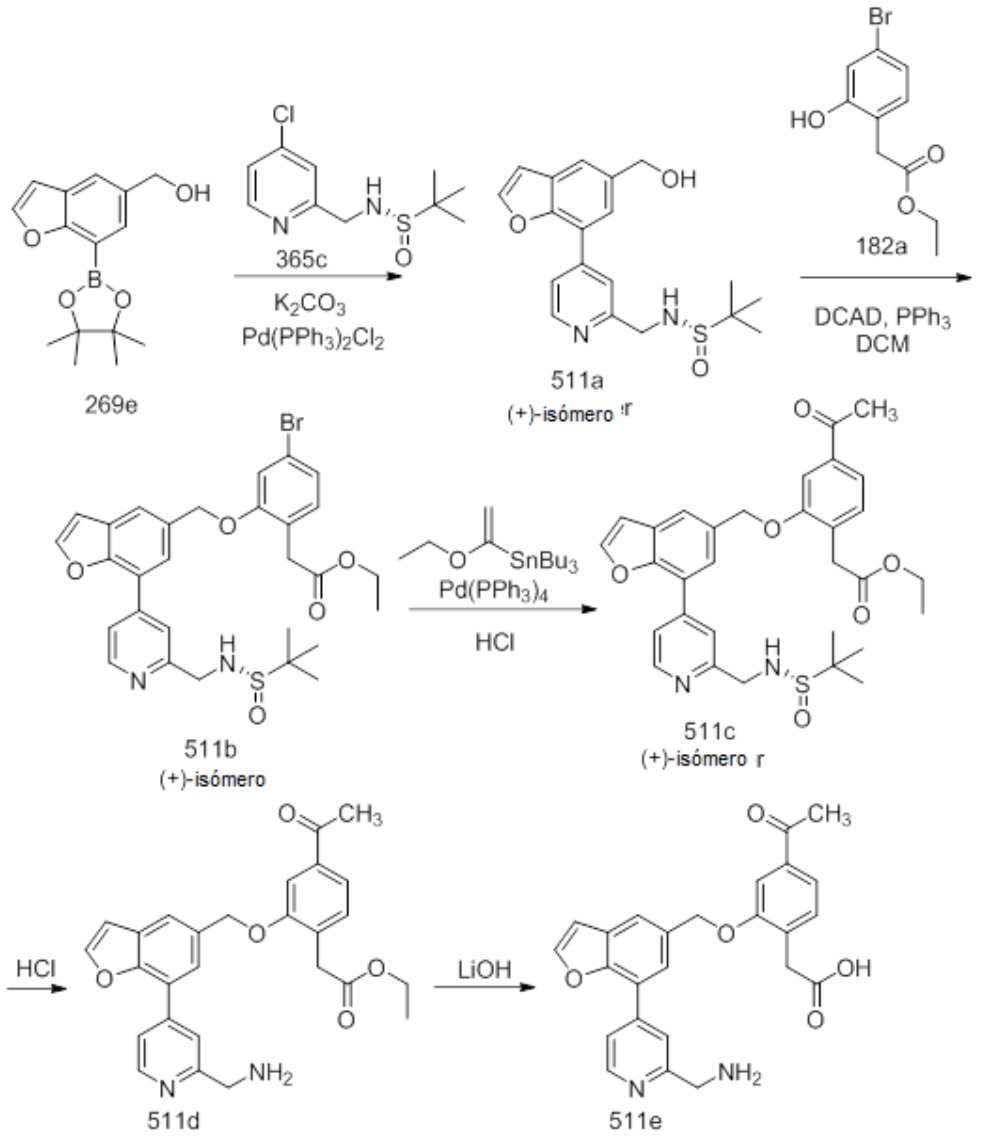
Se preparó el compuesto **510c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**510b**) (360 mg, 0,647 mmol) en etanol (8 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,8 mL, 3,20 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80/DCM entre 0-100%], 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**510c**) (180 mg, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (q, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129,75, -130,33. MS (ES+): 553,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**510d**)

Se preparó el compuesto **510d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acetato de etilo (**510c**) (175 mg, 0,387 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando LiOH (83 mg, 1,978 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18, 50g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía 0,1% de

HCl) entre 0-100%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)acético (**510d**) (115 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 3H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,30 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,52, -129,88. MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,1 (M-1).

Esquema-511



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**511e**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**511a**)

Se preparó el compuesto **511a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**269e**) (1,5 g, 5,47 mmol) en dioxano (60 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (1,620 g, 6,57 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,576 g, 0,821 mmol) y una solución de carbonato de potasio (2,269 g, 16,42 mmol) en agua (7 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-7%], (+)-(S)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**511a**) (875 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido gomoso blancuzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,04 – 8,03 (m, 1H), 7,78 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,98 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,31 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (dt, *J* = 5,7, 0,7 Hz, 2H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 1,19 (s, 9H); MS (ES+): 359,10 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +32,77 (c = 0,47, MeOH).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511b**)

Se preparó el compuesto **511b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema-23 a partir de (+)-(S)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**511a**) (750 mg, 2,092 mmol) en DCM (25 mL) usando trifenilfosfina (713 mg, 2,72 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**182a**) (542 mg, 2,092 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 999 mg, 2,72 mmol) en DCM (25 mL). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con 0 hasta 5% de metanol en DCM), (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511b**) (906 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07 – 8,04 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 5,96 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,47 – 4,28 (m, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,18 (s, 9H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 599,10 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +18,6 (c = 0,5, MeOH).

Paso-3: Preparación de (+)-(S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511c**)

Se preparó el compuesto **511c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-262 a partir de (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511b**) (800 mg, 1,334 mmol) en tolueno (25 mL) usando tributil(1-etoxivinil)estannano (0,594 mL, 1,668 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (154 mg, 0,133 mmol) y calentando a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno, luego hidrolizando usando HCl acuoso 3 N (1,334 mL, 4,00 mmol). Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 24 g, eluyendo con 0-5% de metanol en DCM), (+)-(S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511c**) (211 mg, 28 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 – 8,10 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 – 7,10 (m, 1H), 5,95 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,48 – 4,25 (m, 2H), 3,99 – 3,85 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 563,30 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +25 (c = 0,04, MeOH).

Paso-4: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511d**)

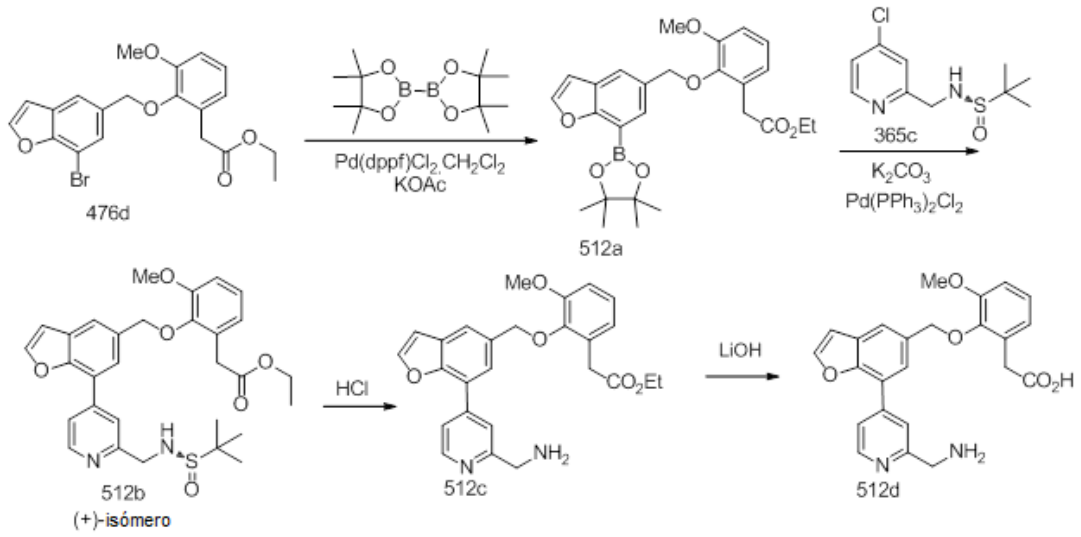
A una solución de (+)-(S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511c**) (195 mg, 0,347 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó HCl 3 N (0,347 mL, 1,040 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511d**) (232 mg) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional; MS (ES+): 459,20 (M+1); (ES-) 457,20 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**511e**)

Se preparó el compuesto **511e** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**511d**) (159 mg, 0,347 mmol) en THF/MeOH (5 mL de cada uno) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (119 mg, 2,78 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18,

eluyendo con agua (0,1% de HCl)/acetonitrilo desde 0 hasta 50%], sal de HCl de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**511e**) (84 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); MS (ES+): 431,10 (M+1).

Esquema-512



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**512d**)

Paso-1: Preparación de 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**512a**)

Se preparó el compuesto **512a** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**476d**) (600 mg, 1,431 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (545 mg, 2,147 mmol), acetato de potasio (421 mg, 4,29 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (117 mg, 0,143 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano entre 0-15%], 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**512a**) (670 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H),

6,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,12 - 1,05 (m, 3H); MS (ES+): 489 (M+Na).

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**512b**)

Se preparó el compuesto **512b** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**512a**) (325 mg, 0,697 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (189 mg, 0,767 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,070 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,634 mL, 2,091 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM entre 0-3%], (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**512b**) (273 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; MS (ES+) 551 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +24 (c = 0,05, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**512c**)

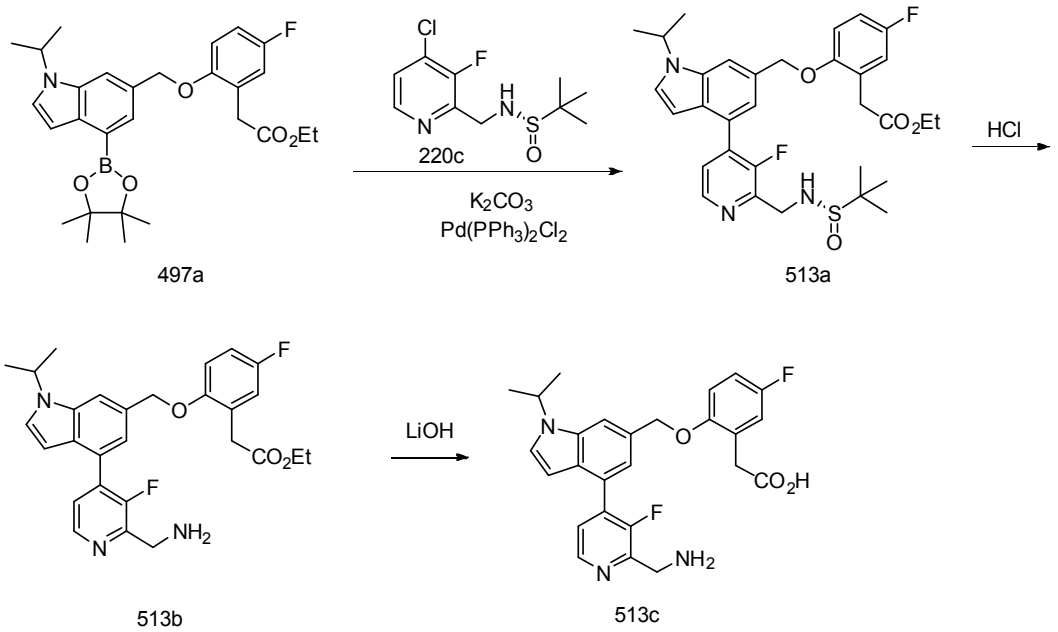
Se preparó el compuesto **512c** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**512b**) (273 mg, 0,496 mmol) en etanol (4 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,372 mL, 1,487 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después del tratamiento posterior, 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**512c**) (200 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite anaranjado pálido, que se usó sin modificaciones en la siguiente reacción; MS (ES+) 447 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**512d**)

Se preparó el compuesto **512d** de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**512c**) (200 mg, 0,448 mmol) en etanol (3 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (1,12 mL, 2,24 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [columna C-18, 100g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía 0,1% de HCl) entre 0-60%], sal de HCl de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-

metoxifenil)acético (**512d**) (145 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido verde pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,65 - 8,29 (m, 3H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 6,91 - 6,78 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,32 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,55 (s, 2H); MS (ES+): 419 (M+1), (ES-): 417 (M-1).

Esquema-513



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**513c**)

Paso 1- Preparación de (S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**513a**)

El compuesto **513a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**497a**) (270 mg, 0,545 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (188 mg, 0,709 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38,3 mg, 0,055 mmol) y K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,495 mL, 1,635 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con metanol en DCM 0-3%] (S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-

indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**513a**) (407 mg, 125 % de rendimiento) como un aceite anaranjado; MS (ES+) 598 (M+1).

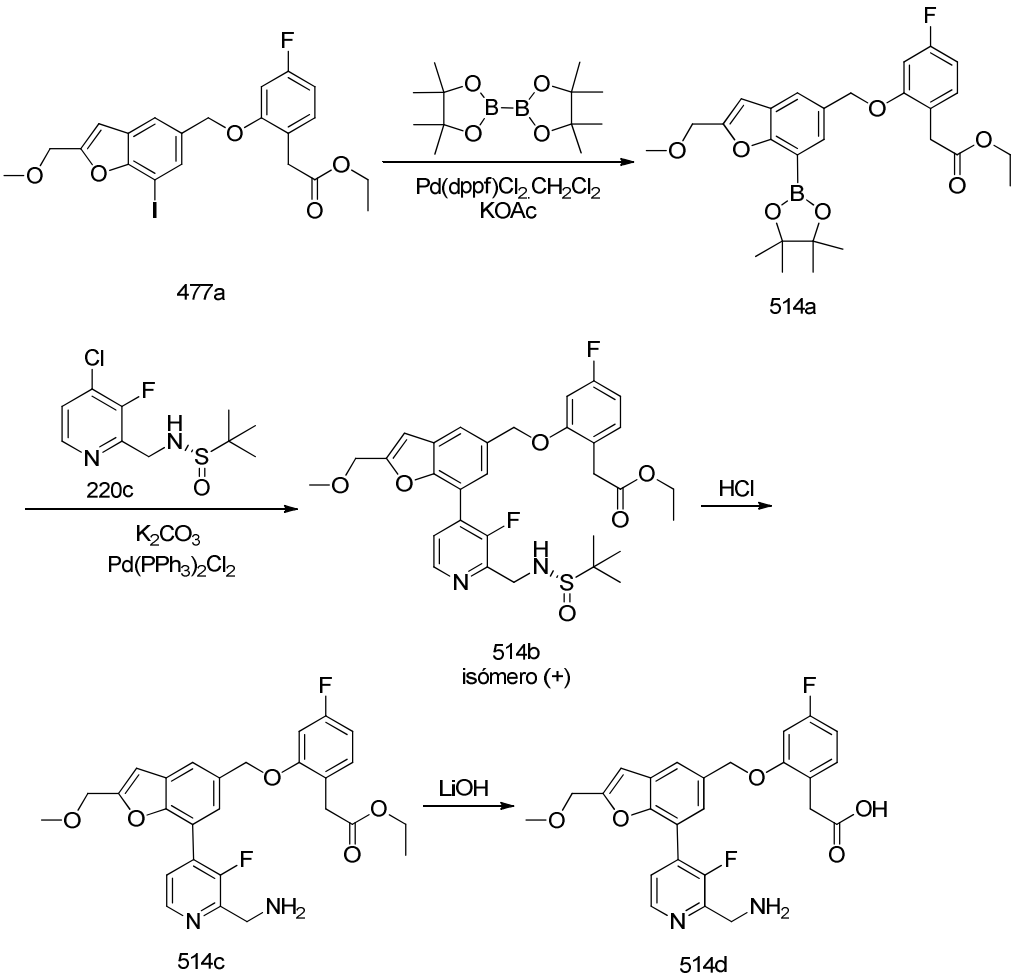
Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**513b**)

El compuesto **513b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-305 a partir de (S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**513a**) (407 mg, 0,681 mmol), HCl en dioxano 4 M (0,426 mL, 1,7 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**513b**) como un aceite anaranjado pálido, que se usó sin modificaciones en la siguiente reacción; MS (ES+): 505 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**513c**)

El compuesto **513c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**513b**) (176 mg, 0,357 mmol) en MeOH (5 mL) usando una solución acuosa de hidróxido de litio 2,0 M (0,892 mL, 1,783 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50g, eluyendo con acetonitrilo en agua 0-60%] ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-isopropil-1H-indol-6-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**513c**) (17 mg, 10 % de rendimiento) en forma de base libre como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 1H), 7,51 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 7,00 – 6,74 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,98 – 4,73 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,42, -130,91; MS (ES+): 466,1 (M+1), (ES-): 464,1 (M-1).

Esquema-514



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**514d**)

Paso 1. Preparación de 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**514a**)

El compuesto **514a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**477a**) (1,2 g, 2,408 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (1,835 g, 7,22 mmol), acetato de potasio (0,709 g, 7,22 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,295 g, 0,361 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0-25%) 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**514a**) (1,05 g, 87 % de rendimiento) como una goma marrón; MS (ES+): 521 (M+Na).

Paso 2- Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**514b**)

El compuesto **514b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**514a**) (450 mg, 0,903 mmol) en dioxano (20 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (287 mg, 1,084 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (95 mg, 0,135 mmol) y una solución de K_2CO_3 (374 mg, 2,71 mmol) en agua (2,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 15 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con hexanos/metanol en acetato de etilo 10% (relación 1:0 a 1:1)] (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**514b**) (215 mg, 40 % de rendimiento) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 5,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,62, -128,12; MS (ES+) 601,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +28,57 (c = 0,105, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**514c**)

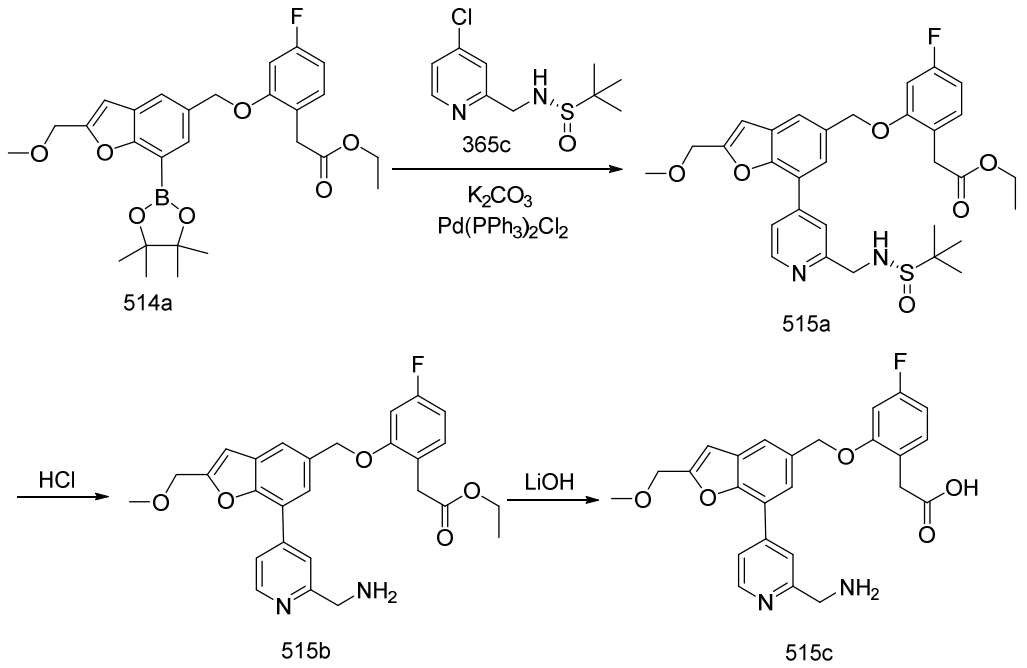
El compuesto **514c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**514b**) (205 mg, 0,341 mmol) en THF (10 mL) usando HCl acuoso 3 M (0,341 mL, 1,024 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 6 h. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**514c**), que se usó sin modificaciones en la siguiente reacción; MS (ES+) 497,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**514d**)

El compuesto **514d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-

(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**514c**) (0,341 mmol) en THF (6 mL) y MeOH (6 mL) usando una solución de LiOH (117 mg, 2,73 mmol) en agua (6 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 100g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**514d**) (49 mg, 31 % de rendimiento al cabo de dos pasos) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 – 8,43 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 2H), 6,81 – 6,62 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,30 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,98, -128,63; MS (ES+) 469,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{25}H_{22}F_2N_2O_5$.HCl,0,5H_2O: C, 58,43; H, 4,71; Cl, 6,90; N, 5,45; Encontrado: C, 58,37; H, 4,72; Cl, 7,14; N, 5,44.

Esquema-515



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**515c**)

Paso 1- Preparación de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**515a**)

El compuesto **515a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**514a**) (495 mg, 0,993 mmol) en dioxano (20 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (294 mg, 1,192 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (105 mg, 0,149 mmol) y una solución de K_2CO_3 (412 mg, 2,98 mmol) en agua (2,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 13 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/metanol en acetato de etilo 10% (relación 1:0 a 1:1)] (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**515a**) (135 mg, 23 % de rendimiento) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 6,79 – 6,70 (m, 1H), 5,95 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,46 – 4,27 (m, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,98 – 0,92 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,61; MS (ES+): 583,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**515b**)

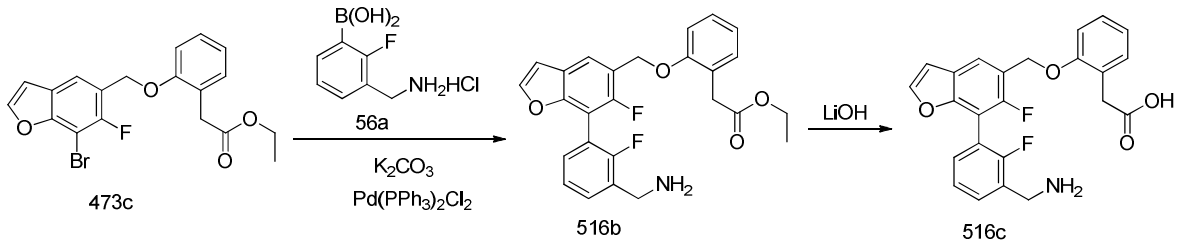
El compuesto **515b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-305 a partir de (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**515a**) (130 mg, 0,223 mmol) en THF (10 mL) usando HCl acuoso 3 M (0,223 mL, 0,669 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 6 h. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**515b**), que se usó sin modificaciones en la siguiente reacción; MS (ES+): 479,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**515c**)

El compuesto **515c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**515b**) (0,223 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando una solución de LiOH acuoso (76 mg, 1,784 mmol) en agua (4 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 19 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 100g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-

(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**515c**) (49 mg, 31 % de rendimiento al cabo de dos pasos) en forma de sal de HCl como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,39 – 4,19 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,34 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112,95; MS (ES+) 451,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{25}H_{23}FN_2O_5$,1,45HCl.H_2O: C, 57,60; H, 5,11; Cl, 9,86; N, 5,37; Encontrado: C, 57,46; H, 5,10; Cl, 9,60; N, 5,36.

Esquema-516



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**516c**)

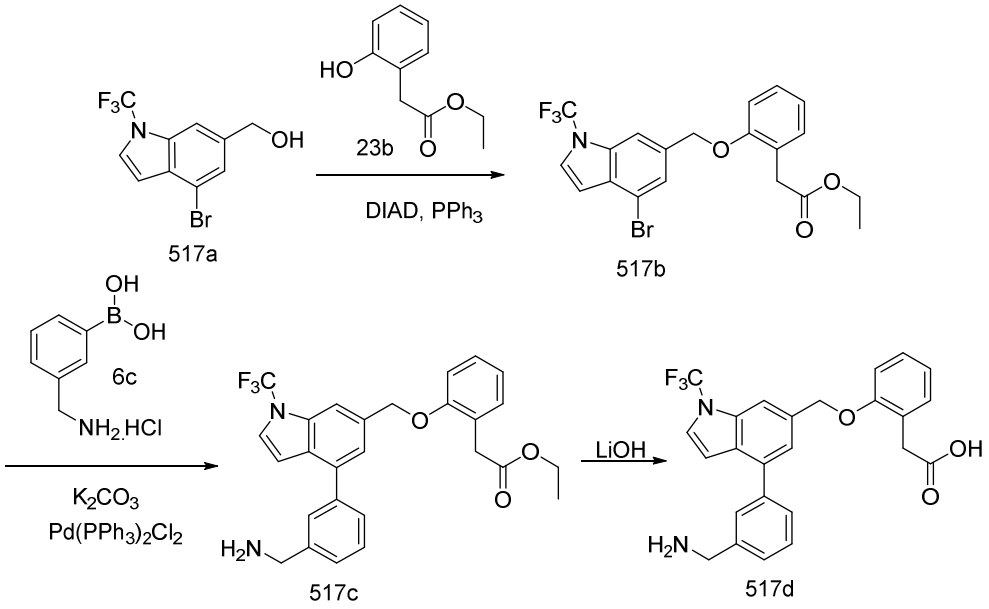
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**516b**)

El compuesto **516b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473c**) (150 mg, 0,368 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (93 mg, 0,553 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38,8 mg, 0,055 mmol) y una solución de K_2CO_3 (153 mg, 1,105 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de Ar y calentando a 100 °C durante 3 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**516b**) (101 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido incoloro que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 – 7,99 (m, 1H), 7,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 –7,13 (m, 4H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,00 (t, J =7,6, 6,5 Hz, 3H). MS (ES+): 452,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**516c**)

El compuesto **516c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**516b**) (98 mg, 0,217 mmol) en acetonitrilo/THF (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio (72 mg, 1,716 mmol) en agua (2 mL). Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**516c**) (70 mg, 76 % de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,57 (s, 2H),1^{9}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ –117,07, -125,48; MS (ES+): 424,1 (M+1); MS (ES-): 422,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_2NO_4$: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Encontrado: C, 60,06; H, 4,49; Cl, 7,46; N, 3,04.

Esquema-517



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**517d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517b**)

El compuesto **517b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-23 a partir de (4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metanol (**517a**) (0,4 g, 1,360 mmol) usando trifenilfosfina (0,464 g, 1,768 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**23b**) (0,319 g, 1,768 mmol) y DIAD (0,358 mg, 1,768 mmol) en THF (15 mL). Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g, eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos 0-40%) 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517b**) (0,4 g, 65 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,06 (td, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,23; MS (ES+): 479 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517c**)

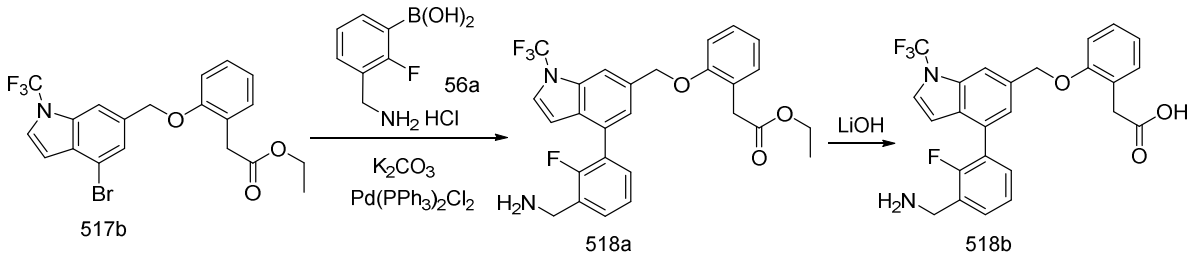
El compuesto **517c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517b**) (200 mg, 0,438 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (79 mg, 0,526 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (46,2 mg, 0,066 mmol) y una solución de K_2CO_3 (182 mg, 1,315 mmol) en agua (1 mL) calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 4 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517c**) (212 mg, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,03 – 0,88 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,14; MS (ES+): 483,10 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**517d**)

El compuesto **517d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517c**) (150 mg, 0,311 mmol) en THF/MeOH (6 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (104 mg, 2,487 mmol) en agua (2 mL) y agitando a

temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con acetonitrilo en agua 0-100 %] ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)fenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**517d**) (105 mg, 74 % de rendimiento) en forma de base libre como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,38 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,10; MS (ES+): 455,2 (M+1), (ES-): 453,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_3N_2O_3$,0,75H_2O: C, 64,17; H, 4,85; N, 5,99; Encontrado: C, 63,92; H, 4,75; N, 6,00.

Esquema-518



Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**518b**)

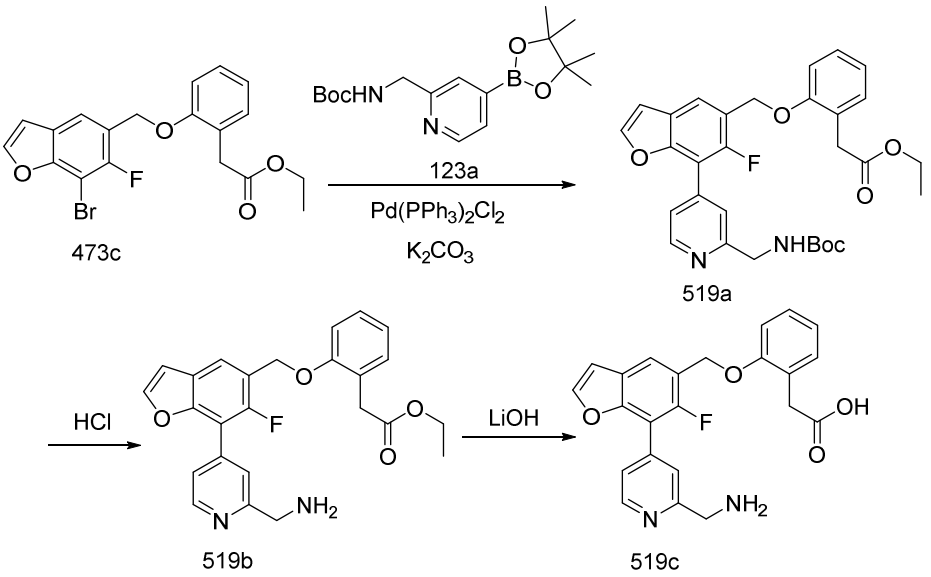
Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**518a**)

El compuesto **518a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517b**) (200 mg, 0,438 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (117 mg, 0,57 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (46,2 mg, 0,066 mmol) y una solución de K_2CO_3 (182 mg, 1,315 mmol) en agua (1 mL) calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**518a**) (180 mg, 82 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,09, -122,64; MS (ES+): 501,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**518b**)

El compuesto **518b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**518a**) (180 mg, 0,360 mmol) en THF/MeOH (8 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (121 mg, 2,88 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con acetonitrilo en agua 0-100 %] ácido 2-(2-((4-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**518b**) (135 mg, 79 % de rendimiento) en forma de base libre como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,67 – 6,63 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,53 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,05, -121,11; MS (ES+): 473,1 (M+1), (ES-): 471,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{20}F_4N_2O_3$,0,5H_2O: C, 62,37; H, 4,40; N, 5,82; Encontrado: C, 62,33; H, 4,32; N, 5,89.

Esquema-519



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**519c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**519a**)

El compuesto **519a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473c**) (154 mg, 0,378 mmol) en dioxano (5 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (**123a**) (171 mg, 0,512 mmol), una solución de K_2CO_3 (157 mg, 1,134 mmol) en agua (0,5 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (39,8 mg, 0,057 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con metanol en DCM 0-15%] 2-(2-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**519a**) (202 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 535,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**519b**)

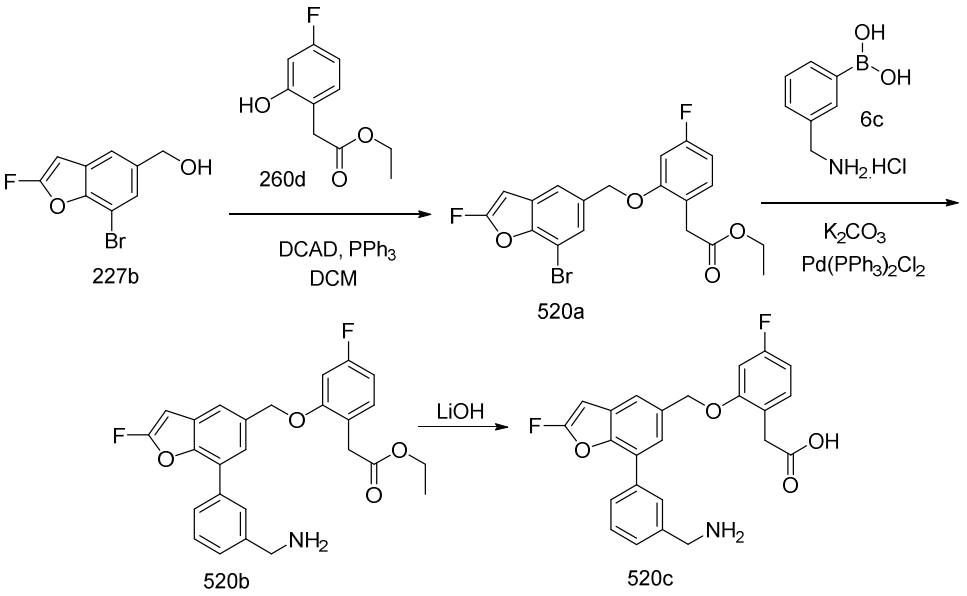
El compuesto **519b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-5 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**519a**) (202 mg, 0,378 mmol) en etanol (6 mL) usando HCl 4M (0,945 mL, 3,78 mmol) en dioxano y agitando a temperatura ambiente durante 36 h. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**519b**) (164 mg, 100% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido marrón, que se usó sin modificaciones en el paso 3 siguiente; MS (ES+): 435,15 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**519c**)

El compuesto **519c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**519b**) (164 mg, 0,377 mmol) en THF (3 mL) y acetonitrilo (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (72 mg, 1,716 mmol) en agua (2 mL). Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación poe cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**519c**) (48 mg, 31 % de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,01 – 7,86 (m, 2H), 7,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 3,56 (s, 2H);

^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127,48; MS (ES+): 407,1 (M+1); MS (ES-): 405,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4$,1,75HCl,2,5H_2O: C, 53,61; H, 5,04; Cl, 12,04; N, 5,44; Encontrado: C, 53,53; H, 4,86; Cl, 11,89; N, 5,42.

Esquema-520



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**520c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**520a**)

El compuesto **520a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-23 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**227b**) (1,3 g, 5,31 mmol) en DCM (60 mL) usando trifenilfosfina (1,531 g, 5,84 mmol), 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**260d**) (1,262 g, 6,37 mmol) y una solución de diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,143 g, 5,84 mmol) en DCM (30 mL). Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 80 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos from 0 to 25%) etilo 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de (**520a**)(1,44 g, 63,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -110,37, -110,39; MS (ES+): 448,9 (M+1).

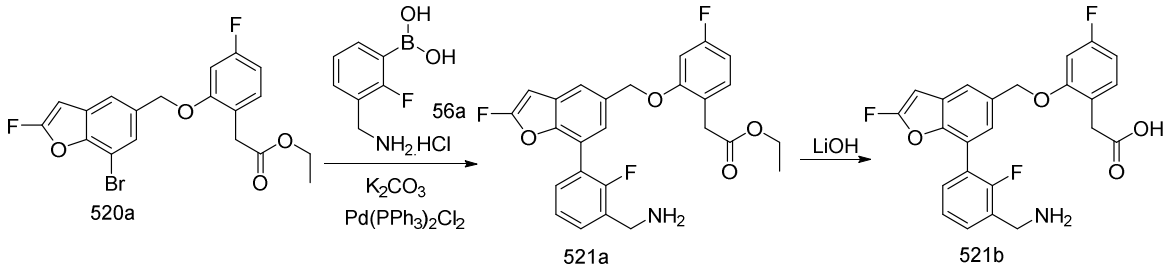
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**520b**)

El compuesto **520b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**520a**) (220 mg, 0,475 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (**6c**) (107 mg, 0,570 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50,0 mg, 0,071 mmol) y una solución de K_2CO_3 (197 mg, 1,425 mmol) en agua (0,8 mL) calentando bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 4 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**520b**) (197 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (dt, *J* = 14,3, 7,5 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 0,99 (t, 3H).; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,64, -112,65; MS (ES+): 452,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**520c**)

El compuesto **520c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**520b**) (195 mg, 0,432 mmol) en THF (2,60 mL) y acetonitrilo (1,3 mL) usando LiOH acuoso 1 N (1,296 mL, 1,296 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 35 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con acetonitrilo en agua (HCl 0,1%) 0-100 %] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**520c**) (101 mg, 55% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,40 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 3H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,46, -112,93; MS (ES+): 424,1 (M+1), (ES-): 422,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{19}F_2NO_4.HCl.H_2O$: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Encontrado: C, 60,41; H, 4,62; Cl, 7,28; N, 2,92.

Esquema-521



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**521b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**521a**)

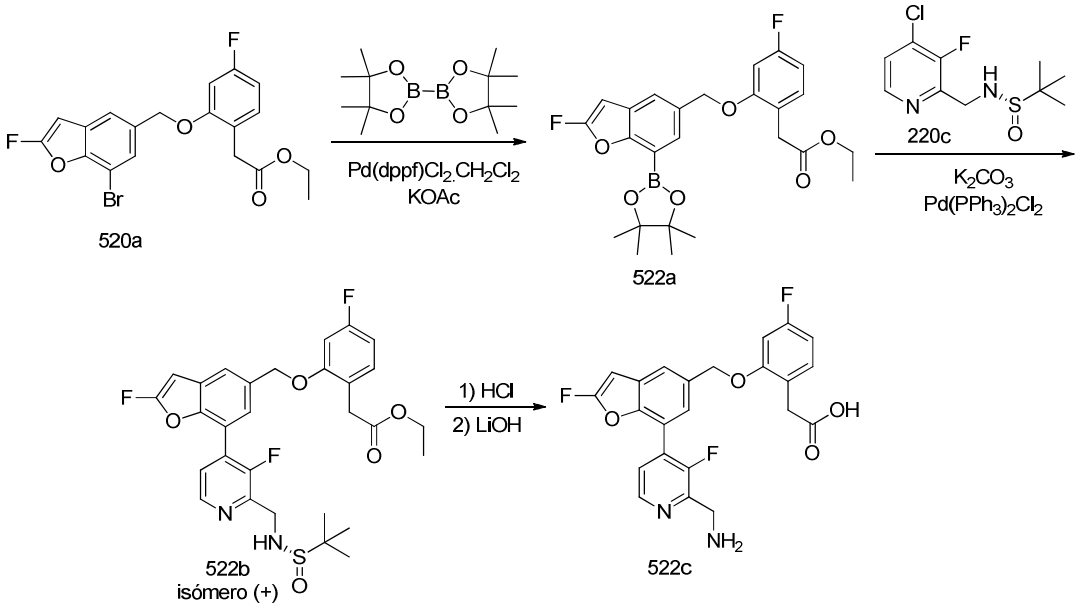
El compuesto **521a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**520a**) (202 mg, 0,475 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**56a**) (117 mg, 0,570 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50,0 mg, 0,071 mmol) y una solución de K_2CO_3 (197 mg, 1,425 mmol) en agua (0,8 mL) calentando bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 4 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**521a**) (220 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,52 – 6,38 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 0,98 (td, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,61, -112,65, -122,02; MS (ES+): 470,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**521b**)

El compuesto **521b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**521a**) (217 mg, 0,462 mmol) en THF (2,8 mL) y acetonitrilo (1,4 mL) usando LiOH acuoso 1 N (1,387 mL, 1,387 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 35 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la

purificación en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con acetonitrilo en agua (HCl 0,1%) 0-100 %] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**521b**) (101 mg, 55% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 – 7,62 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 6,5, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,55 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,51, -113,03, -118,73; MS (ES+): 442,1 (M+1), (ES-): 440,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{18}F_3NO_4$,0,85HCl.H_2O: C, 58,78; H, 4,29; Cl, 6,14; N, 2,86; Encontrado: C, 59,07; H, 4,39; Cl, 6,42; N, 2,85.

Esquema-522



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**522c**)

Paso 1. Preparación de 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**522a**)

El compuesto **522a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**520a**) (0,84 g, 1,975 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (0,752 g, 2,96 mmol), acetato de potasio (0,582 g, 5,93 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,161 g, 0,198 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en

columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%] 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**522a**) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,63, -112,69.

Paso 2- Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**522b**)

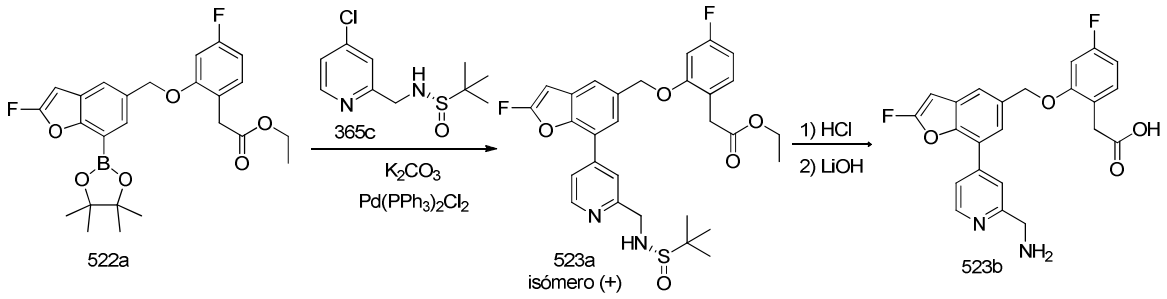
El compuesto **522b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**522a**) (220 mg, 0,466 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (123 mg, 0,466 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,070 mmol) y una solución de K_2CO_3 (193 mg, 1,397 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-30%] (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**522b**) (160 mg, 60 % de rendimiento) como un aceite marrón; MS (ES+) 575,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +18,46 (c = 0,065, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**522c**)

El compuesto **522c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**522b**) (155 mg, 0,27 mmol) en THF (4,50 mL) usando HCl en 1,4-dioxano 4 M (0,135 mL, 0,539 mmol), y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (3,0 mL) y acetonitrilo (1,5 mL), se agregó LiOH acuoso 1 N (1,5 mL, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**522c**) (43 mg, 36% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,59 – 8,49 (m,

3H, D2O intercambiable), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,51 – 4,20 (m, 2H), 3,56 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,11, -112,90, -128,53; MS (ES+): 443,1 (M+1); (ES-): 441,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$.HCl,1,5H_2O: C, 54,61; H, 4,18; Cl, 7,01; N, 5,54; Encontrado: C, 54,87; H, 4,17; Cl, 6,94; N, 5,50.

Esquema-523



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**523b**)

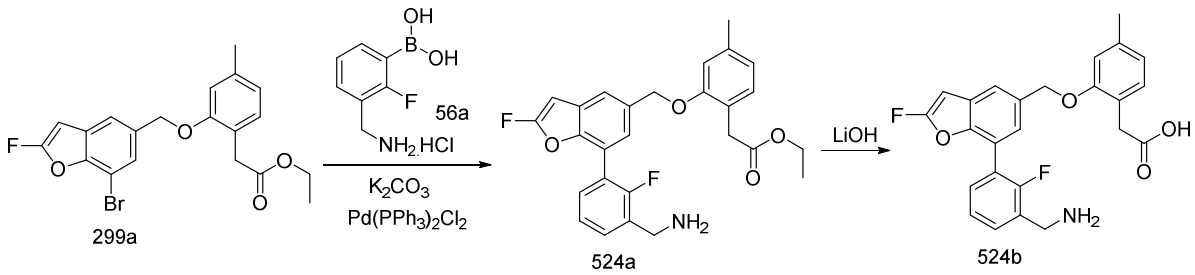
Paso 1- Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**523a**)

El compuesto **523a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**522a**) (220 mg, 0,466 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (115 mg, 0,466 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0,070 mmol) y una solución de K_2CO_3 (193 mg, 1,397 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-30%] (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**523a**) (140 mg, 54 % de rendimiento) como un aceite marrón; MS (ES+) 557,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +27,69 (c = 0,065, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**523b**)

El compuesto **523b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**523a)** (135 mg, 0,243 mmol) en THF (3,75 mL) usando HCl en 1,4-dioxano 4 M, (0,121 mL, 0,485 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (2,5 mL) y acetonitrilo (1,25 mL), se agregó LiOH acuoso 1 N (1,25 mL, 1,250 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**523b**) (53 mg, 52% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,44 – 4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,05, -112,94; MS (ES+): 425,1 (M+1); (ES-): 423,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$,1,5HCl,1,75H_2O: C, 54,10; H, 4,54; Cl, 10,41; N, 5,49; Encontrado: C, 53,72; H, 4,32; Cl, 10,77; N, 5,49.

Esquema-524



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**524b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**524a**)

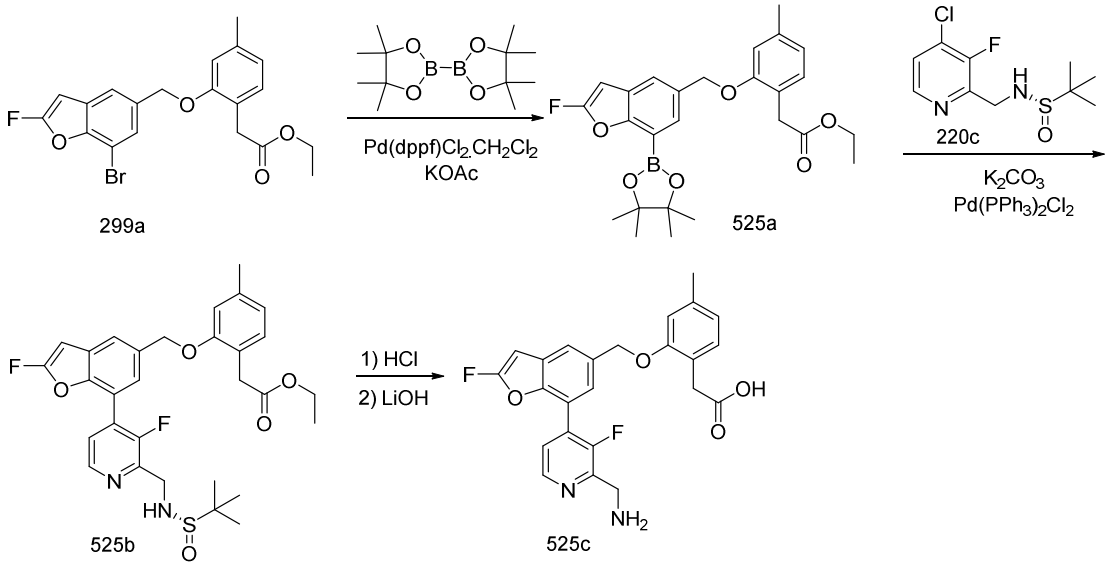
El compuesto **524a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299a**) (200 mg, 0,475 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (5**6a**) (117 mg, 0,570 mmol), una solución de K_2CO_3

(197 mg, 1,424 mmol) en agua (0,8 mL), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (50,0 mg, 0,071 mmol) y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**524a**) (125 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1H), 7,61 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,98 (t, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,72,-122,00; MS (ES+): 466,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**524b**)

El compuesto **524b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**524a**) (120 mg, 0,258 mmol) en acetonitrilo/THF (0,45/0,90 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato 1 N (0,773 mL, 0,773 mmol) y agitando la reacción a temperatura ambiente durante 35 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación poe cromatografía en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl acuoso 0,1 %) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**524b**) (90 mg, 80% de rendimiento) en forma de sal clorhidrato como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 – 7,61 (m, 3H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,62, -118,60; MS (ES+): 438,10 (M+1), (ES-): 436,10 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl.H_2O: C, 61,04; H, 4,92; Cl, 7,21; F, 7,72; N, 2,85; Encontrado: C, 61,05; H, 4,78; Cl, 7,19; N, 2,93.

Esquema-525



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**525c**)

Paso 1. Preparación de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**525a**)

El compuesto **525a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**299a**) (1 g, 2,374 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (0,904 g, 3,56 mmol), acetato de potasio (0,699 g, 7,12 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,194 g, 0,237 mmol) en dioxano anhidro (35 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%] 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**525a**) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,38 – 6,33 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,99 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,72.

Paso 2- Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**525b**)

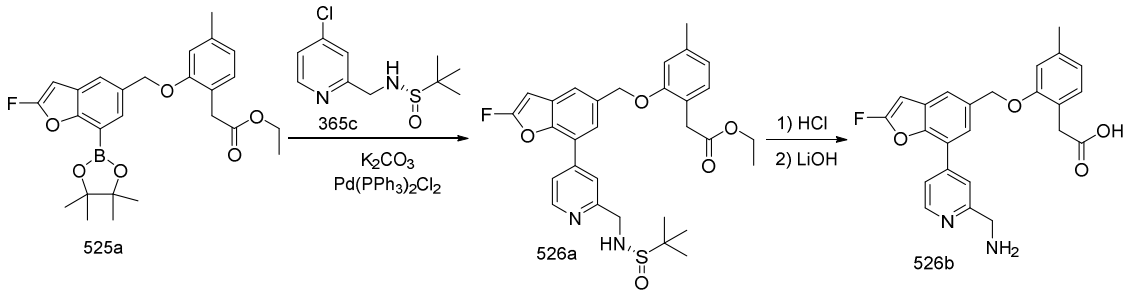
El compuesto **525b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**525a**) (220 mg, 0,470 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-

sulfinamida (**220c**) (124 mg, 0,470 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49,5 mg, 0,070 mmol) y una solución de K_2CO_3 (195 mg, 1,409 mmol) en agua (1,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-30%] (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**525b**) (230 mg, 86% de rendimiento) como un aceite marrón; MS (ES+) 571,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +21,33 (c = 0,075, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**525c**)

El compuesto **525c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de (+)-(*S*)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**525b**) (225 mg, 0,394 mmol) en THF (4 mL) usando HCl en 1,4-dioxano 4 M (0,197 mL, 0,789 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (4 mL) y acetonitrilo (2 mL), se agregó LiOH acuoso 1 N (2,0 mL, 2,000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**525c**) (53 mg, 31% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,19, -128,53; MS (ES+): 439,1 (M+1); (ES-): 437,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{20}F_2N_2O_4.HCl.H_2O$: C, 58,48; H, 4,70; Cl, 7,19;; N, 5,68; Encontrado: C, 58,18; H, 4,57; Cl, 6,91; N, 5,67.

Esquema-526



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**526b**)

Paso 1- Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**526a**)

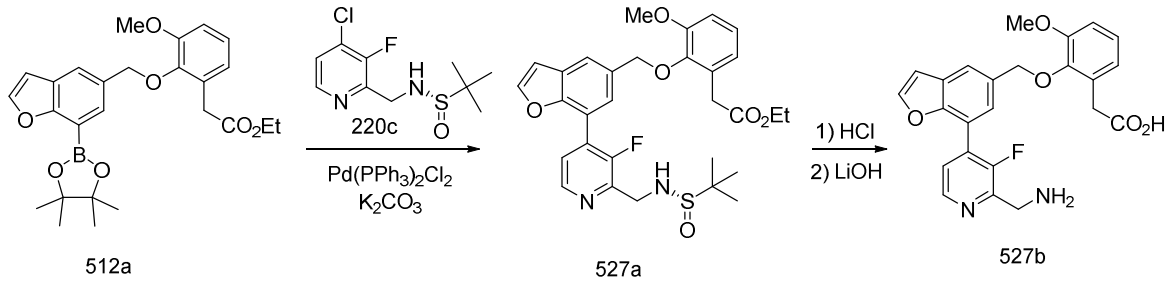
El compuesto **526a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**525a**) (220 mg, 0,470 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (116 mg, 0,470 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49,5 mg, 0,070 mmol) y una solución de K_2CO_3 (195 mg, 1,409 mmol) en agua (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-30%] (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**526a**) (120 mg, 46% de rendimiento) como un aceite marrón; MS (ES+): 553,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +57,14 (c = 0,035, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**526b**)

El compuesto **526b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**526a**) (115 mg, 0,208 mmol) en THF (3,30 mL) usando HCl en 1,4-dioxano 4 M, (0,104 mL, 0,416 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (2,2 mL) y acetonitrilo (1,1 mL), se agregó LiOH acuoso 1 N (1,1 mL, 1,100 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-

(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**526b**) (35 mg, 40% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -111,18; MS (ES+): 421,1 (M+1); (ES-): 419,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}FN_2O_4$,1,65HCl,1,5H_2O: C, 56,79; H, 5,09; Cl, 11,52; N, 5,52; Encontrado: C, 56,45; H, 4,99; Cl, 11,25; N, 5,64.

Esquema-527



512a 527a 527b

Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**527b**)

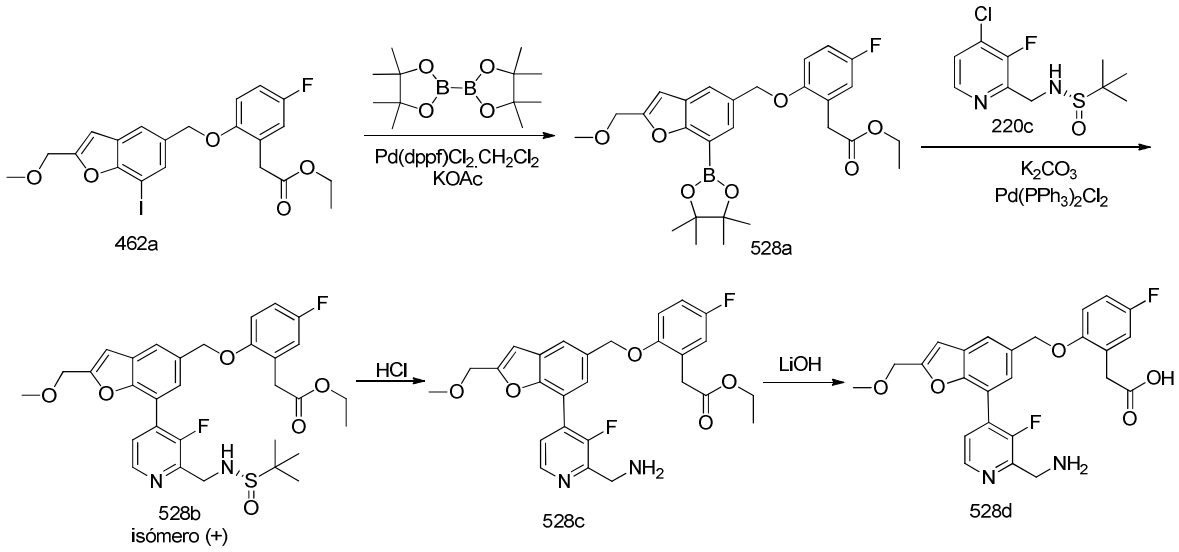
Paso-1: Preparación de (+)-(*S*)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**527a**)

El compuesto **527a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(3-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**512a**) (407 mg, 0,873 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (254 mg, 0,960 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (61,3 mg, 0,087 mmol) y una solución de K_2CO_3 (362,1 mg, 2,62 mmol) en agua (0,8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice 12 g, eluyendo con MeOH en DCM 0-3%)] (+)-(*S*)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**527a**) (412 mg, 83% de rendimiento) como un aceite anaranjado; MS (ES+) 569,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +36,19 (c = 0,105, MeOH).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**527b**)

El compuesto **527b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de (+)-(*S*)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (**527a**) (412 mg, 0,725 mmol) en EtOH (4 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,543 mL, 2,174 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. A esta mezcla de reacción se agregó EtOH (3 mL), solución de hidróxido de litio hidratado 2,0 M (1,545 mL, 3,09 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 100g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1% acuoso) 0-60%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)acético (**527b**) (119 mg, 44 % de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 – 8,49 (m, 4H, 3H D_2O intercambiable), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,91 – 6,77 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,48 – 4,30 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,56; MS (ES+): 437,1 (M+1); (ES-): 435,1 (M-1); Análisis calculado para $C_{24}H_{21}FN_2O_5$,1,3HCl.H_2O: C, 57,44; H, 4,88; Cl, 9,18; N, 5,58; Encontrado: C, 57,22; H, 4,68; Cl, 9,18; N, 5,62.

Esquema-528



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**528c**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**528a**)

El compuesto **528a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(5-fluoro-2-((7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**462a**) (1,2 g, 2,408 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (1,835 g, 7,22 mmol), acetato de potasio (0,709 g, 7,22 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,295 g, 0,361 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante 62 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0-33%) 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**528a**) (898 mg, 75% de rendimiento) como una goma marrón; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,03 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,10 – 1,01 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,05; MS (ES+): 521,20 (M+Na).

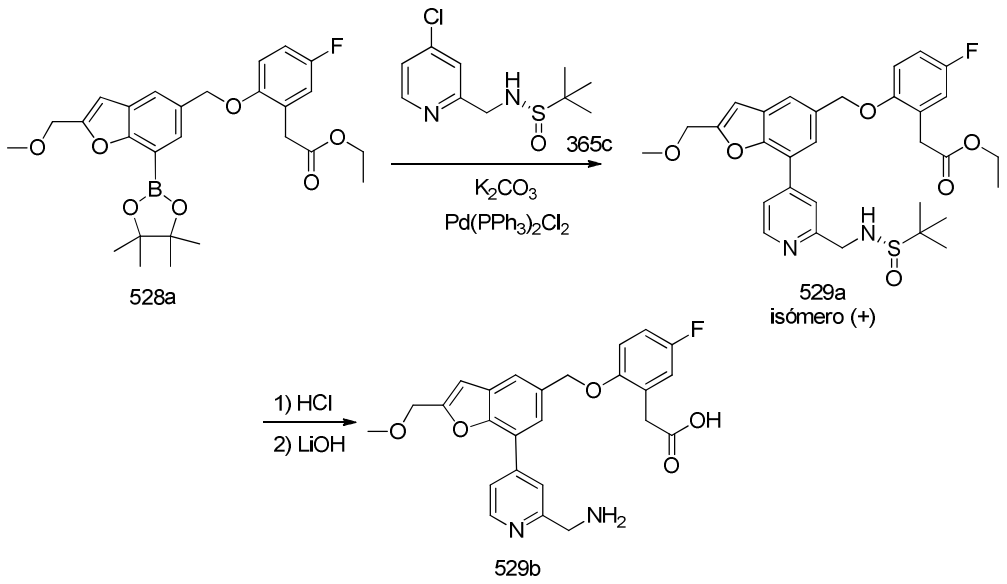
Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**528b**)

El compuesto **528b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**528a**) (420 mg, 0,843 mmol) en dioxano (18 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (268 mg, 1,011 mmol), Pd(PPh_3)$_2Cl_2$ (89 mg, 0,126 mmol) y una solución de K_2CO_3 (349 mg, 2,53 mmol) en agua (2,2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 20 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con hexanos/metanol en acetato de etilo 10% (relación 1:0 a 1:1)] (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**528b**) (250 mg, 49 % de rendimiento) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 – 4,36 (m, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,94, -128,08; MS (ES+): 601,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +24,24 (c = 0,165, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**528c**)

El compuesto **528c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**528b**) (245 mg, 0,408 mmol) en THF (10 mL) usando HCl acuoso 3 M (0,408 mL, 1,224 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (7 mL) y MeOH (7 mL), se agregó una solución de LiOH (140 mg, 3,26 mmol) en agua (7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**528c**) (77 mg, 40 % de rendimiento al cabo de dos pasos) en forma de sal de HCl como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 – 8,59 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,42 – 4,30 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,30 (s, 3H);^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123,98, -128,59; MS (ES+): 469,1 (M+1).

Esquema-529



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**529b**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**529a**)

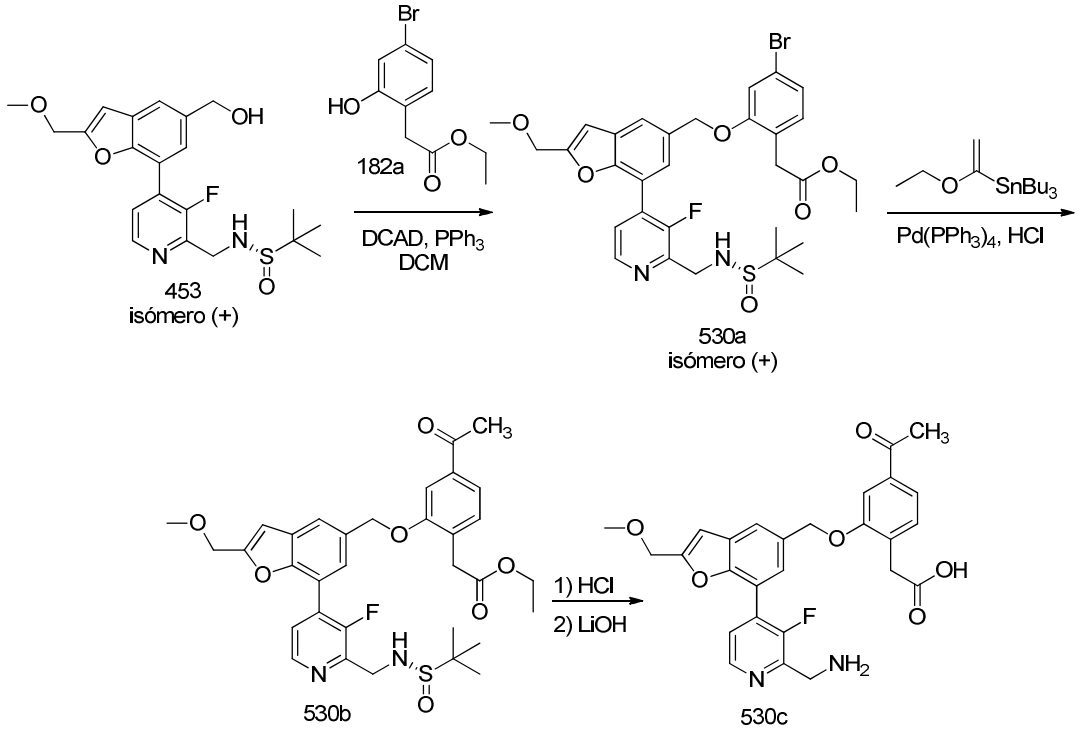
El compuesto **529a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((2-(metoximetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**528a**) (440 mg, 0,883 mmol) en dioxano (20 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (261 mg, 1,06 mmol), $Pd(PPh_3)_2 Cl_2$ (93 mg, 0,132 mmol) y una solución de K_2CO_3 (366 mg, 2,65 mmol) en agua (2,4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/metanol en acetato de 10% from 0-33%] (+)-(S)-etilo 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**529a**) (278 mg, 54 % de rendimiento) como una goma incolora; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 5,94 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,46 – 4,26 (m, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -123,97, MS (ES+) 583,3 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ =+20,69 (c = 0,145, MeOH).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**529b**)

El compuesto **529b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**529a**) (250 mg, 0,429 mmol) en THF (10,0 mL) usando HCl 3 M (0,429 mL, 0,1,287 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (7 mL) y metanol (7,0 mL) se agregó LiOH acuoso 1 N (147 mg, 3,43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**529b**) (73 mg, 38% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,19 – 7,01 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,61 (s, 2H),

4,35 – 4,25 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,34 (s, 3H);^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,00; MS (ES+): 451,15 (M+1); (ES-): 449,20 (M-1).

Esquema-530



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**530c**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**530a**)

El compuesto **530a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-23 a partir de (+)-(S)-N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**453a**) (1,05 g, 2,497 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (0,851 g, 3,25 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**182a**) (0,647 g, 2,497 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1,192 g, 3,25 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos 0-50%] (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**530a**) (1,33 g, 81%); ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (d, J

= 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,46 – 4,34 (m, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 662,1 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +22,35 (c = 0,68, MeOH)

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**530b**)

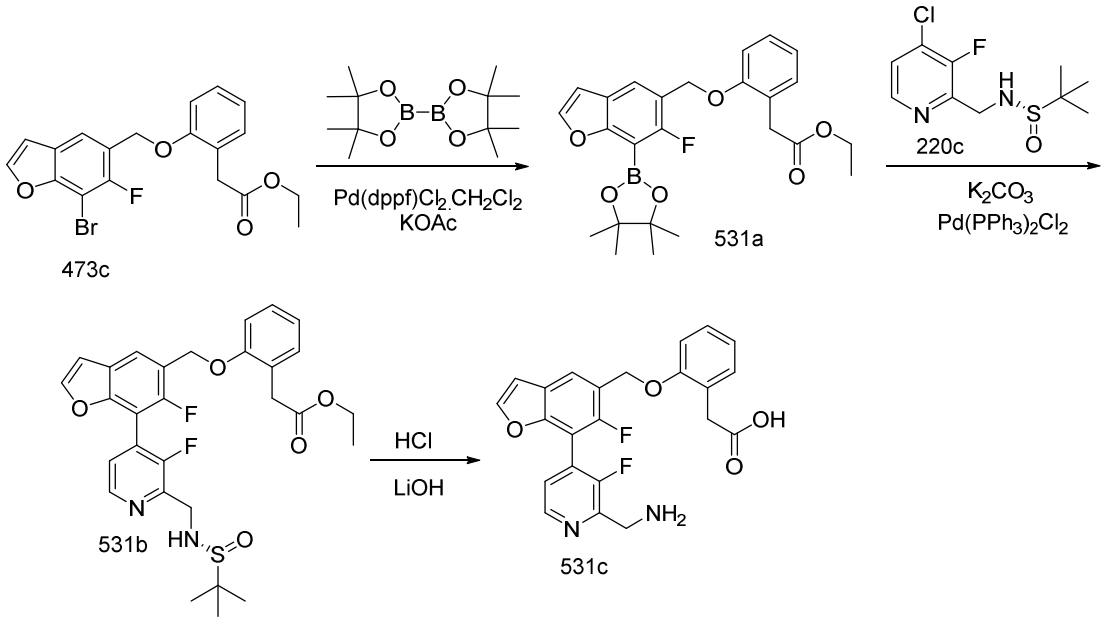
El compuesto **530b** se preparó a partir de (+)-(S)- 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**530a**) (1,3 g, 1,965 mmol) en tolueno (10 mL), usando tributil(1-etoxivinil)estanano (0,875 mL, 2,456 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,227 g, 0,196 mmol) y calentando a 120 °C durante 22 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos 0-50%] (+)-(S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**530b**) (485 mg, 40%) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,43 – 4,38 (m, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,00 – 0,93 (m, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,05; MS (ES+): 625,25 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +8 (c = 0,1, MeOH).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**530c**)

El compuesto **530c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de (+)-(S)- 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**530b**) (450 mg, 0,720 mmol) en THF (15 mL) usando HCl 3 M (0,720 mL, 2,161 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (7 mL) y metanol (7 mL), se agregó una solución de LiOH (247 mg, 5,76 mmol) en agua (7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-40%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**530c**) (259 mg, 73% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H

RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 5,9 Hz, 3H, D_2O intercambiable), 7,90 (s, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -128,57; MS (ES+): 493,1 (M+1); (ES-).

Esquema-531



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**531c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((6-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**531a**)

El compuesto **531a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((7-bromo-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**473c**) (314 mg, 0,771 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (294 g, 1,157 mmol), acetato de potasio (227 mg, 2,313 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (94 mg, 0,116 mmol) en dioxano anhidro (12 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 95 °C durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%] 2-(2-((6-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**531a**) (181 mg, 52%) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 – 8,03 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H),

6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,96 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -111,29;

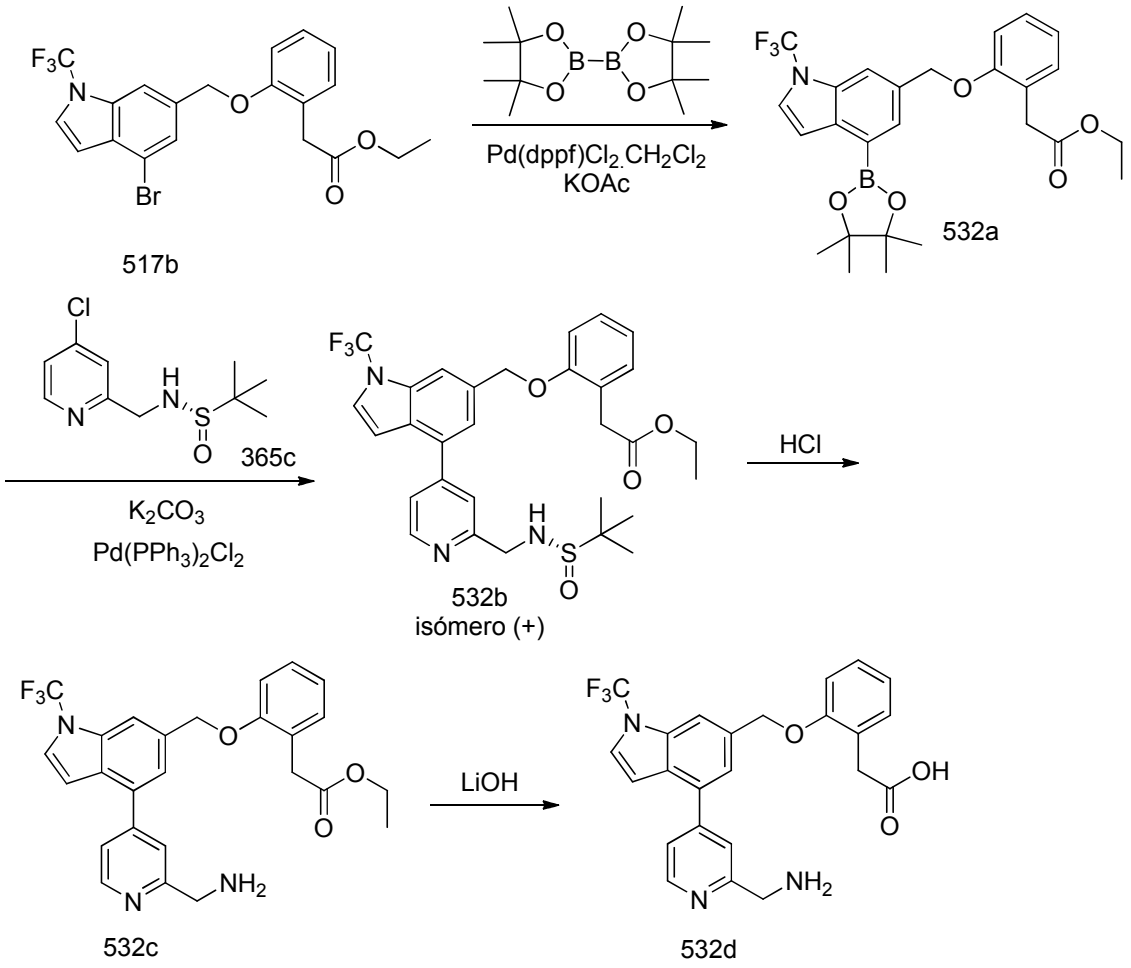
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**531b**)

El compuesto **531b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((6-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo **(531a)** (178 mg, 0,392 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (156 mg, 0,588 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41 mg, 0,059 mmol) y una solución de K_2CO_3 (162 mg, 1,175 mmol) en agua (0,5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con metanol/DCM 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**531b**) (218 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 557,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**531c**)

El compuesto **531c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-2 del esquema-499 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**531b**) (218 mg, 0,392 mmol), en etanol (6 mL) usando HCl en dioxano 4 M (1 mL, 4,0 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (3 mL) y metanol (3 mL), se agregó una solución de LiOH (153 mg, 3,65 mmol) en agua (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, eluyendo con acetonitrilo en agua (que contenía HCl 0,1%) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**531c**) (11 mg, 7% de rendimiento) en forma de sal de HCl como un sólido amarillo blancuzco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,75 – 8,55 (m, 4H), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,06 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124,79, -126,55; MS (ES+): 425,1 (M+1); MS (ES-): 423,1 (M-1).

Esquema 532



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**532d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532a**)

El compuesto **532a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-1 del esquema-59 a partir de 2-(2-((4-bromo-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**517b**) (0,72 g, 1,578 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (0,601 g, 2,367 mmol), acetato de potasio (0,465 g, 4,73 mmol) y Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0,193 g, 0,237 mmol) en dioxano anhidro (15 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-10%] 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532a**) (0,76 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,30 –

7,19 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,03 (t, *J* = 7,1, 1,2 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -54,99.

Paso-2: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532b**)

El compuesto **532b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532a**) (0,38 g, 0,755 mmol) en dioxano (6 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**365c**) (0,186 g, 0,755 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,079 g, 0,113 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,313 g, 2,265 mmol) en agua (2,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532b**) (0,4 g, 90% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -55,10; MS (ES+): 588,2 (M+1); rotación óptica $[\alpha]_D$ = +19,05 (c = 0,21, MeOH).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532c**)

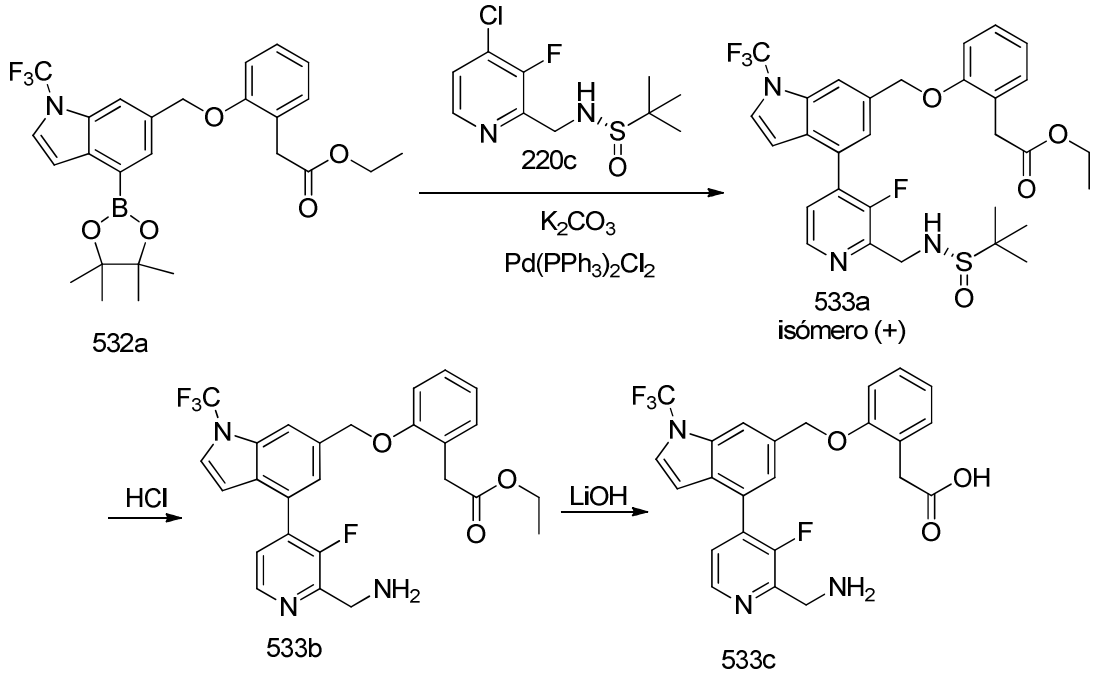
El compuesto **532c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532b**) (0,4 g, 0,681 mmol) en DCM (5 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,511 mL, 2,042 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con DMA-80/DCM 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532c**) (0,3 g, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 484,2 (M+1).

Paso 4: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**532d**)

El compuesto **532d** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532c**) (0,3 g, 0,620 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando una solución de LiOH hidrato (0,208 g, 4,96 mmol) en agua (2 mL) y agitando a

temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50g, eluyendo con acetonitrilo en agua 0-100%] ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**532d**) (0,08 g, 28% de rendimiento) en forma de base libre como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 7,6, 3,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,43 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,06; MS (ES+): 456,15 (M+1); (ES-): 454,10 (M-1).

Esquema 533



Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**533c**)

Paso-1: Preparación de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**533a**)

El compuesto **533a** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**532a**) (0,38 g, 0,755 mmol) en dioxano (6 mL) usando (+)-(S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (0,200 g, 0,755 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,079 g, 0,113 mmol) y una solución de K_2CO_3 (0,313

g, 2,265 mmol) en agua (2,0 mL) bajo una atmósfera de argón calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**533a**) (0,4 g, 87% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,06, -128,45; MS (ES+): 606,2 (M+1); (ES-): 604,2 (M-1); rotación óptica $[\alpha]_D$ = +27,41 (c = 0,27, MeOH).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**533b**)

El compuesto **533b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-3 del esquema-305 a partir de (+)-(S)- 2-(2-((4-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**533a**) (0,4 g, 0,660 mmol) en DCM (5 mL) usando HCl en dioxano 4 M (0,495 mL, 1,981 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con DMA-80/DCM 0-70%] 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**533b**) (0,3 g, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES+): 502,15 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**533c**)

El compuesto **533c** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en el paso-6 del esquema-1 a partir de 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**533b**) (0,3 g, 0,598 mmol) en MeOH/THF (3 mL de cada uno) usando una solución de LiOH hidrato (0,201 g, 4,79 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación en columna en fase reversa [columna C-18, 50g, eluyendo con acetonitrilo en agua 0-100%] ácido 2-(2-((4-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-1-(trifluorometil)-1H-indol-6-il)metoxi)fenil)acético (**533c**) (0,1 g, 35% de rendimiento) en forma de base libre como un sólido blanco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7,93 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -55,06, -128,60, MS (ES+): 474,15 (M+1); (ES-): 472,10 (M-1).

Ejemplo 534

El valor de IC_{50} de un compuesto (por ejemplo, la concentración del compuesto que inhibe 50% de la actividad enzimática) se calculó de acuerdo con el procedimiento informado en la patente de los Estados Unidos 6.653.340 B1, por ejemplo, columna 74 (incorporada a modo de referencia).

Específicamente, los compuestos se disolvieron en una solución madre de DMSO a 10,0 o 100 mM. Una porción de esta solución madre se agregó al amortiguador de ensayo hasta un volumen final de 50 μL. Los controles incluían amortiguador solo y las soluciones de enzima a las que se agregó DMSO. El sustrato se agregó a las cavidades de reacción inmediatemente o después de la incubación a temperatura ambiente. Se midieron las velocidades por medios espectrofotométricos generando producto a 405 nm durante 600 sec. Se midió la absorbancia de fondo a 690 nm y se sustrajo de la absorbancia a 405 nm para cada cavidad.

La velocidad de reacción para la enzima sola se comparó con la velocidad de la enzima en presencia de inhibidor y se calculó el porcentaje de inhibición como se muestra a continuación:

Porcentaje de Inhibición = [velocidad sin inhibidor – velocidad con inhibidor)/(velocidad sin inhibidor)]×100

Ensayo Esterolítico de Factor D:

Se usó un ensayo esterolítico establecido para la medida de la actividad de Factor D y la inhibición de la actividad de Factor D (Kam, C. M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M. A.; Volanakis, J. E.; Powers, J. C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thyoesther substrates. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451). Para este ensayo se usó Z-Lys-SBzl, 1,29 mM (Kim, S.; Narayana, S. V. L; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. Biochemistry. 1994, 33, 14393-14399.) como sustrato para el Factor D (104 mM). La hidrólisis de este compuesto mediante el Factor D liberó un grupo sulfhidrilo libre que luego se hace reaccionar con 5,5′-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico) produciendo un color amarillo intenso (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464.). Los ensayos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos y se monitorearon las velocidades de hidrolisis a 405 nm en un lector de placas Biotek Synergy

H1. Las tasas de hidrólisis se informaron como el cambio de la mOD/min. El ensayo se llevó a cabo en HEPES 100 mM, NaCl 500 mM, pH 7,5 conteniendo 10% de DMSO en un volumen final de 50 μL por pocillo.

Se calculó una IC_{50}, la concentración de un compuesto que inhibe el 50% de la actividad enzimática. Se probaron los compuestos de los ejemplos un mínimo de tres veces. En la Tabla siguiente, se usan tres símbolos "más" (+++)para indicar los compuestos con un valor de IC_{50} de menos de 1 micromolar; dos símbolos "más" (++) indican los compuestos con un valor de IC_{50} entre 1 y 10 micromolar; y un símbolo "más" (+) indica a los compuestos con un valor de IC_{50} mayor que 10 micromolar.

Tabla 1. Valor de Ki (IC_{50}) medido para los compuestos.
Se usan tres **(+++)** para indicar los compuestos con un valor de IC_{50} de menos de 1 micromolar de concentración; Dos (++) indican los compuestos con un valor de IC_{50} entre 1 y 10 micromolar de concentración; Un (+) indica a los compuestos con un valor de IC_{50} mayor que 10 micromolar de concentración.

Compuesto	**IC_{50}**
1h	+++
2e	+
2f	+++
3i	+++
4e	+++
5g	+++
6e	++
7d	+++
8e	+++
9d	+++
10d	+++
13c	++
11a	+

Compuesto	**IC_{50}**
16i	+++
17c	+
18f	+++
19c	+++
20e	+
21d	+++
23e	+++
25c	++
26d	+++
27f	+
28d	+++
29d	++
30d	+

Compuesto	**IC_{50}**
39d	+++
40e	+++
41d	+++
36h	+++
37c	+++
42d	+++
44c	+++
45e	+++
71e	+++
46g	++
47f	++
48h	++
157d	+

11b	+++
14c	+
14d	++
15c	+
15d	+++

31f	+++
32h	+++
33f	+++
34f	+++
35f	++

49f	+++
50e	+++
51c	+++
102g	+++
52a	+++

Compuesto	**IC_{50}**
53d	+++
124g	+++
54d	+
55g	+++
56c	+++
57c	+++
59d	+++
60c	+++
142d	+++
61f	++
62c	+++
58b	+++
125c	+
63c	+++
64f	+++
65c	+++
66c	+++
67c	+++

Compuesto	**IC_{50}**
68c	+++
70a	+++
72c	+++
73c	+++
143g	+
144d	+++
74c	+++
156b	+++
75c	+++
76f	+++
77c	+++
78c	+++
145c	+++
79c	+++
126h	+++
80e	+++
81d	+
127b	+++

Compuesto	**IC_{50}**
158c	++
146g	++
82f	+++
83h	+++
147c	+++
84f	+++
85d	++
85c	+++
93h	+++
86b	+++
87c	+
88b	+++
128g	+++
89c	+++
160e	+++
129e	+++
161e	+++
91h	+++

Compuesto	**IC_{50}**
92b	+++

Compuesto	**IC_{50}**
108f	+++

Compuesto	**IC_{50}**
131b	+++

94c	+++
95c	+++
96e	+++
97b	+++
98e	+++
130g	+++
99b	+++
159f	++
100c	++
162e	+++
103d	+++
163d	+++
164e	+++
104e	+++
105c	+++
106c	++
107f	+++

187f	+++
109g	+++
165f	+++
110c	+++
111b	+++
166d	+++
112c	+++
113c	+++
114j	+++
115f	+++
167e	+++
116f	+++
118c	+++
119e	+++
120c	+++
121b	+++
122b	+++

132b	+++
123d	+++
133c	+++
134b	+++
135c	+++
136e	+++
137b	+++
138f	+++
139c	+++
140c	+++
141c	+++
148e	+++
149b	+++
150b	+++
151c	+++
168c	+++
153b	+++

Compuesto	**IC_{50}**
188b	+++
154g	+++
155c	+++
204e	+
169f	+++
43d	+++
69e	+++
170b	+++
189c	+++

Compuesto	**IC_{50}**
176c	++
178g	+++
179b	+++
180e	+++
181d	+++
182d	+++
200e	+++
183c	+
184c	++

Compuesto	**IC_{50}**
198b	+++
201b	+++
199f	+++
202c	+++
203c	+++
222f	+++
206c	+++
211c	+++
210c	+++

171c	+++
172b	+++
152d	+++
173b	+++
174c	+++
190c	+++
117b	+++
175c	+++
177f	+++

185c	+++
186c	+++
191h	+++
192e	+++
193c	++
194d	+++
195d	+++
196d	+++
197c	+++

218f	+
214f	+++
207c	+++
208d	+++
209c	+++
223e	+++
205d	+++
215h	+++
217e	+++

Compuesto	**IC_{50}**
224c	+++
237b	+++
225h	+++
212e	+++
213b	+++
211e	+++
226c	+++
227e	+++
228e	+++
229b	+++
219c	+++
220g	+++
221c	+++
216d	+
230e	++
231c	+++
232c	+++
233c	+++

Compuesto	**IC_{50}**
238c	+++
234f	+++
98f	+++
235b	+++
239c	+++
98g	+++
240d	+++
241c	+++
242b	+++
243d	+
244c	++
245g	+++
250f	++
246b	+++
247b	+++
248c	+++
249f	+++
236d	+++

Compuesto	**IC_{50}**
12c	+++
22a	+++
256c	+++
24b	+++
38f	+++
101c	+++
251c	++
252d	+++
255c	++
253f	+++
90d	+++
254c	+++

Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}
334d	++	261c	+++	377e	+++
329b	+++	262c	+++	270c	+++
330c	+++	263c	+++	271e	+++
258f	+++	431c	+++	272e	+++
259e	+++	310c	+++	309h	+++
331c	+++	361c	+++	380e	+
260g	+++	407d	+	406e	+++
409f	+++	339c	+++	405e	+++
267h	+++	303g	+++	451c	+++
332e	+++	341e	+++	456c	+++
335d	+	376e	+++	410d	+++
350e	+++	336c	+++	273g	+++
408e	+	338c	+++	411e	+++
337b	+++	362e	+++	412b	+++
340e	++	264c	+++	436c	+++
360c	+++	351f	+++	390c	+++
268h	+++	374f	+++	257k	+++
461c	+++	269h	+++	414b	+++

Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}
432c	+++	328f	+++	442d	+++
274g	+++	278e	+++	444c	+++
391f	+++	277e	+++	404c	+++
282f	+++	372c	+++	445c	+++
378d	+++	439c	+++	397e	+++
381e	+	440c	+++	398c	+++
314f	+++	458b	+++	283c	+++
435b	+++	413m	+++	446c	+++

434c	+++	396e	+++	423c	+++
275e	++	413n	+++	284f	+++
276f	+++	321f	+++	400e	+++
433c	+++	279c	+++	452d	+++
308h	+++	443i	+++	453d	+++
437c	+++	441c	+++	429c	+++
438c	+++	415e	+++	417e	+++
393d	+++	280c	+++	421e	+++
394c	+++	281c	+++	399d	+++
416d	+++	420e	+++	401e	+++

Compuesto	**IC_{50}**	**Compuesto**	**IC_{50}**	**Compuesto**	**IC_{50}**
454d	+++	322c	+++	318c	+++
419c	+++	322d	+++	316b	+++
402f	+++	287c	+++	293c	+++
457c	+++	288f	+++	379c	+++
395c	+++	320c	+++	426c	+++
455c	+++	324c	+++	427b	+++
403e	+++	289d	+++	294f	+++
286g	+++	290c	+++	295c	+++
285e	+++	291g	+++	296c	+++
342e	+++	333g	+++	313c	+++
326g	++	347b	+++	312b	+++
327d	+++	319c	+++	297c	+++
422e	+++	325a	+++	428c	+++
424d	+++	292f	+++	311b	+
343e	+++	349b	+++	307f	+++
323c	+++	348b	+++	298f	+++
345b	+++	317f	+++	315f	+++
346c	+++	425f	+++	383b	+++

Compuesto	**IC_{50}**	**Compuesto**	**IC_{50}**	**Compuesto**	**IC_{50}**

382h	+++	459h	+++	385d	+++
368c	+++	460d	+++	386c	+++
369d	+++	467b	+++	387b	+++
299c	+++	356c	+++	344f	+++
373b	+++	384c	+++	365f	+++
301b	+++	466c	+++	471d	+++
300c	+++	392g	+++	472b	+++
306f	+++	357b	+++	462c	+++
266g	+++	355c	+++	463b	+++
265g	+++	370f	+++	389c	+++
430c	+++	305d	+++	388d	+++
352c	+++	363b	+++	366d	+++
353b	+++	364d	+++	367c	+++
482b	+++	304b	+++	477c	+++
354c	+++	375c	+++	478b	+++
464d	+++	371c	+++	447d	+++
465b	+++	358c	+++	448c	+++
302f	+++	359b	+++	473e	+++

Compuesto	**IC_{50}**	**Compuesto**	**IC_{50}**	**Compuesto**	**IC_{50}**
480c	+++	492b	+++	507f	++
481b	+++	484c	+++	508b	+++
449c	+++	485b	+++	509d	+++
450b	+++	493b	+++	510d	+++
468h	+++	494b	+++	511e	+++
469g	+++	418c	+++	512d	+++
470b	+++	497d	+++	513c	+++
479d	+++	496c	+++	514d	+++

474c	+++
475g	+++
476f	+++
486c	+++
487b	+++
488c	+++
489b	+++
490c	+++
491b	+++
483c	+++

495d	+++
498c	+++
499b	+++
500c	+++
501f	+++
502c	+++
503c	+++
504c	+++
505d	+++
506e	+++

515c	+++
520c	+++
521b	+++
522c	+++
523b	+++
527b	+++
524b	+++
525c	+++
526b	+++
517d	+++

Compuesto	**IC_{50}**
518b	+++
516c	+++
519c	+++
530c	+++
529b	+++
528d	+++
531c	+++
532d	+++
533c	+++

INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

Todas las patentes de los Estados Unidos y las solicitudes de patentes publicadas PCT y de los Estados Unidos citadas en la presente se incorporan a la presente a modo de referencia.

EQUIVALENTES

Se considera que la memoria descriptiva precedente prove la información suficiente para que los especialistas en la materia pongan en práctica la invención. La presente invención no se encuentra limitada en su alcance por los ejemplos provistos, dado que los

ejemplos se proveen como ilustraciones específicas de aspectos de la invención, y otras formas de realización funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del alcance de la invención. Serán evidentes para los especialistas en la materia diversas modificaciones de la invención, además de las provistas y descritas en la presente, a partir de la descripción precedente, y las mismas se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las ventajas y los objetos de la invención no están necesariamente abarcados en cada forma de realización de la invención.