COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS DE ARILMETILENO COMO BLOQUEADORES DEL CANAL SHAKER DE POTASIO Kv1.3

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de, y prioridad a la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No. 62/911,655, presentada el 7 de octubre de 2019, el contenido de la cual está de este modo incorporado por referencia en su totalidad.

Esta descripción de patente contiene material que es sujeto a protección de derechos de autor. El propietario de los derechos de autor no tiene ninguna objeción a la reproducción facsímil del documento de patente o la divulgación de la patente tal como aparece en el archivo o registros de patentes de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos, pero se reserva cualquiera y todos los derechos de autor.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todos los documentos citados en el presente documento están incorporados aquí por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere en general, al campo de ciencia farmacéutica. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos y composiciones útiles como farmacéuticos como bloqueadores del canal de potasio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los canales de potasio (K^+) Kv1.3 de voltaje de compuerta son expresados en linfocitos (linfocitos T y B), el sistema nervioso central, y otros tejidos y regulan un gran número de procesos fisiológicos tales como liberación del neurotransmisor, frecuencia cardíaca, secreción de insulina, y excitabilidad neuronal. Los canales de Kv1.3 pueden regular el potencial de la membrana y con ello, influenciar indirectamente la señalización de calcio en células T de memoria efectoras. Las células T de memoria efectoras son mediadores de varias condiciones, que incluyen esclerosis múltiple, diabetes mellitus Tipo I, psoriasis, espondilitis, parodontitis, y artritis reumatoide. Después de la activación, las células T de memoria efectora incrementan la expresión del canal de Kv1.3. Entre las células B humanas, las células B de memoria temprana y sin tratamiento previo expresan números pequeños de canales de Kv1.3 cuando son quiescentes. Por el contrario, las células B de

memoria de clase intercambiada expresan altos números de canales de Kv1.3. Más aún, el canal de Kv1.3 promueve la homeostasis de calcio requerida para la activación de células mediadas por el receptor de células T, transcripción, y proliferación del gen (Panyi, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569). El bloqueo de canales de Kv1.3 en células T de memoria efectora suprime las actividades cómo señalización de calcio, producción de citocina (interferón-gamma, interleucina 2) y proliferación celular.

La enfermedad autoinmune es una familia de trastornos que resultan del daño al tejido causado por el ataque del sistema inmune propio del cuerpo. Tales enfermedades pueden afectar un órgano único, como en esclerosis múltiple y diabetes mellitus Tipo I, o pueden involucrar órganos múltiples como en el caso de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. El tratamiento es en general paliativo, con fármacos anti-inflamatorios e inmunosupresores, los cuales pueden tener severos efectos secundarios. Una necesidad para terapias más efectivas ha conducido a la búsqueda para fármacos que puedan inhibir selectivamente la función de células T de memoria efectoras, conocidas por estar involucradas en la etiología de enfermedades autoinmunes. Estos inhibidores se piensa son capaces de aliviar los síntomas de las enfermedades autoinmunes sin comprometer la respuesta inmune protectora. Las células T de memoria efectora (TEMs) expresan altos números del canal de Kv1.3 y dependen de estos canales para su función. *In vivo*, los bloqueadores del canal de Kv1.3 paralizan las TEMs en los sitios de inflamación y previenen su reactivación en tejidos inflamados. Los bloqueadores del canal de Kv1.3 no afectan la motilidad dentro de los nodos linfáticos de células T de memoria central y sin tratamiento previo. La supresión de la función de estas células mediante el bloqueo selectivamente del canal de Kv1.3 ofrece el potencial de terapia efectiva de enfermedades autoinmunes con efectos secundarios mínimos.

La Esclerosis Múltiple (MS) es causada por daño autoinmune al Sistema Nervioso Central (CNS). Los síntomas incluyen debilidad y parálisis, los cuales afectan severamente la calidad de vida de los pacientes. La MS progresa rápidamente e impredeciblemente y eventualmente conduce a la muerte. El canal de Kv1.3 es también altamente expresado en células T de memoria efectora auto-reactivas a partir de pacientes con MS (Wulff H., *et al*., 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al*., 2005, *PNAS*, 11094-11099). Los modelos animales de esclerosis múltiple se han tratado exitosamente usando bloqueadores del canal de Kv1.3.

Los compuestos los cuales son bloqueadores selectivos del canal de

Kv1.3 son de este modo agentes terapéuticos potenciales como inmunosupresores o moduladores del sistema inmune. El canal de Kv1.3 es también considerado como un agente terapéutico para el tratamiento de obesidad y para mejorar la sensibilidad periférica a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estos compuestos también pueden ser utilizados en la prevención de rechazo al injerto, y el tratamiento de trastornos inmunológicos (*por ejemplo,* autoinmune) e inflamatorios.

La fibrosis túbulointersticial es una deposición del tejido conectivo progresiva en el parénquima del riñón, conduciendo al deterioro de la función renal y está involucrada en la patología de enfermedades renales crónicas, insuficiencia renal crónica, nefritis, e inflamación en glomérulos y es una causa común de insuficiencia renal en etapa terminal. La sobre expresión de canales de Kv1.3 en linfocitos puede promover su proliferación conduciendo a inflamación crónica y sobre estimulación de inmunidad celular, las cuales están involucradas en la patología subyacente de estas enfermedades renales y factores contribuyentes en la progresión de la fibrosis túbulointersticial. La inhibición de las corrientes del canal de Kv1.3 del linfocito suprime la proliferación del linfocito renal y alivia la progresión de fibrosis renal (Kazama I., *et al*., 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12).

Los canales de Kv1.3 también desempeñan un papel en los trastornos gastroenterológicos que incluyen enfermedades intestinales inflamatorias (IBD) tales como colitis ulcerativa (UC) y enfermedad de Crohn. La colitis ulcerativa es una IBD crónica caracterizada por la infiltración excesiva de células T y producción de citocina. La colitis ulcerativa puede alterar la calidad de vida y puede conducir a complicaciones que amenazan la vida. Niveles elevados de canales de Kv1.3 en células T CD4 y CD8 positivas en la mucosa inflamada de pacientes con UC se han asociado con la producción de compuestos pro-inflamatorios en UC activo. Los canales de Kv1.3 que se piensa sirven como un marcador de actividad de enfermedad y bloqueo farmacológico podría constituir una estrategia novedosa inmunosupresora en UC. Los presentes regímenes de tratamiento para UC, que incluyen corticosteroides, salicilatos, y reactivos anti-TNF-α, son insuficientes para muchos pacientes (Hansen L.K., *et al.*, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). La enfermedad de Crohn es un tipo de IBD la cual puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal. La enfermedad de Crohn se piensa es el resultado de la inflamación intestinal debido a un proceso accionado por la célula T iniciado por bacterias normalmente seguras. De este modo, la inhibición del canal de Kv1.3 puede ser utilizada en el tratamiento de la enfermedad

de Crohn.

Además de células T, los canales de Kv1.3 también son expresados en la microglía, donde el canal está involucrado en la producción de óxido nítrico y citocina inflamatoria y en la eliminación neuronal mediada por la microglía. En humanos, la expresión fuerte del canal de Kv1.3 se ha encontrado en la microglía en la corteza frontal de pacientes con enfermedad de Alzheimer y en células $CD68^+$ en lesiones cerebrales por esclerosis múltiple. Se ha sugerido que los bloqueadores del canal de Kv1.3 podrían ser capaz de dirigirse preferiblemente a las funciones microgliales proinflamatorias perjudiciales. Los canales de Kv1.3 son expresados en la microglía activada en roedores infartados y cerebro humano. Las densidades elevadas de corriente del canal de Kv1.3 son observadas en microglía agudamente aislada a partir del hemisferio infartado que en la microglía aislada a partir del hemisferio contralateral de un modelo de ratón de apoplejía (Chen Y.J., *et al*., 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.,* 147-161).

La expresión de canales de Kv1.3 es elevada en la microglía de cerebros humanos con enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que el canal de Kv1.3 es un objetivo microgial patológicamente relevante en enfermedad de Alzheimer (Rangaraju S., *et al*., 2015, *J. Alzheimers Dis*., 797-808). La actividad del canal de Kv1.3 microglial mejora el AβO soluble. Los canales de Kv1.3 son requeridos para la activación pro-inflamatoria microglial inducida por AβO y neurotoxicidad. La actividad/expresión del canal de Kv1.3 es regulada ascendentemente en animales transgénicos con enfermedad de Alzheimer y cerebros humanos con enfermedad de Alzheimer. El objetivo farmacológico de canales de Kv1.3 microgliales puede afectar la plasticidad sináptica hipocampal y reducir la deposición amiloide en ratones APP/PS1. De este modo, el canal de Kv1.3 puede ser un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

Los bloqueadores del canal de Kv1.3 también pueden ser útiles para aliviar la patología en trastornos cardiovasculares tales como apoplejía isquémica, donde la microglía activada contribuye significantemente a la expansión secundaria del infarto.

La expresión del canal de Kv1.3 está asociada con el control de proliferación en tipos de células múltiples, apoptosis, y supervivencia celular. Estos procesos son cruciales para la progresión del cáncer. En este contexto, los canales de Kv1.3 localizados en la membrana mitocondrial interna pueden interactuar con el

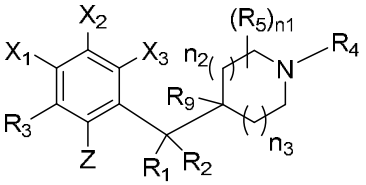
regulador de apoptosis Bax (Serrano-Albarras, A., *et al*., 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105). De este modo, los inhibidores de canales de Kv1.3 pueden ser usados como agentes anticancerígenos.

Un número de toxinas peptídicas con enlaces disulfuro múltiple de arañas, escorpiones, y anémonas se conoce por bloquear los canales de Kv1.3. Se han desarrollado unos cuantos inhibidores peptídicos potentes, selectivos, del canal de Kv1.3. Un derivado sintético de toxina esticodáctila (shk) con un aminoácido no natural (shk-186) es la toxina peptídica más avanzada. La shk ha demostrado eficacia en modelos preclínicos y está actualmente en un ensayo clínico fase I para el tratamiento de psoriasis. La shk puede suprimir la proliferación de células TEM que resultan en la condición mejorada en modelos animales de esclerosis múltiple. Desafortunadamente, la Shk también se une al subtipo del canal de Kvi estrechamente relacionado encontrado en el CNS y corazón. Existe una necesidad para inhibidores selectivos del canal de Kv1.3 para evitar cardio- y neuro-toxicidad. Adicionalmente, péptidos pequeños como shk-186 son rápidamente aclarados del cuerpo después de la administración, resultando en semi-vidas de circulación cortas, eventos de administración frecuente. De este modo, existe una necesidad para el desarrollo de inhibidores del canal de Kv1.3 selectivos, de acción prolongada para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas.

De este modo, permanece una necesidad para el desarrollo de nuevos bloqueadores del canal de Kv1.3 como agentes farmacéuticos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

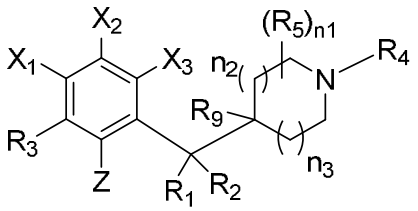
En un aspecto, se describen compuestos útiles como bloqueadores del canal de potasio que tienen una estructura de Fórmula I,



I , donde los varios sustituyentes se definen en el presente documento. Los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento pueden bloquear los canales de potasio (K^+) Kv1.3 y pueden ser usados en el tratamiento de una variedad de condiciones. Los métodos para sintetizar estos compuestos también se describen en el presente documento. Las composiciones

farmacéuticas y métodos para usar estas composiciones descritas en el presente documento son útiles para tratar condiciones *in vitro* e *in vivo*. Tales compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de tratamiento tienen un número de aplicaciones clínicas, que incluyen agentes farmacéuticamente activos y métodos para tratar cáncer, un trastorno inmunológico, un trastorno del Sistema Nervioso Central (CNS), un trastorno inflamatorio, un trastorno gastroenterológico, un trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular, una enfermedad renal o una combinación de los mismos.

En un aspecto, se describe un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



I ;

donde

Z es OR_a, NR_aR_b, o $NR_b(C=O)R_a$;

X_1 es H, halógeno, CN, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, cicloalquenilo, o cicloalquilo halogenado;

X_2 es H, halógeno, CN, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, o cicloalquilo halogenado;

X_3 es H, halógeno, alquilo fluorado, o alquilo;

o alternativamente X_1 y X_2 y los átomos de carbono a los que están contectados tomados en conjunto forman un arilo de 6-miembros opcionalmente sustituido;

o alternativamente X_2 y X_3 y los átomos de carbono a los que están contectados tomados en conjunto forman un arilo de 6-miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, halógeno, o alquilo;

o alternativamente X_1 y R_3 y los átomos de carbono a los que están contectados tomados en conjunto forman un arilo de 6-miembros opcionalmente sustituido;

R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, alquilo, $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$,

$(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$, o $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$; o alternativamente R_1, R_2 y el átomo de carbono al que están contectados tomados en conjunto forman un carbonciclo de 3-5 miembros;

R_4 es H, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo opcionalmente sustituido, $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido;

cada aparición de R_5 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, u oxo;

o dos grupos R_5 tomados en conjunto con el(los) átomo(s) de carbono a los que están conectados para formar un carbociclo saturado opcionalmente sustituido de 3-7 miembros;

o dos grupos R_5 están conectados a diferentes átomos de carbono en el anillo y tomados en conjunto forman un enlace o una cadena alquilo que contiene 1-3 carbonos;

cada aparición de R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo, o cicloalquilo;

cada aparición de R_a y R_b son independientemente H, alquilo, cicicloalquilo, heterociclo saturado, arilo, o heteroarilo; o alternativamente R_a y R_b en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S;

cada aparición de R_c y R_d son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, OR_8 o $N(R_8)_2$, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, espiroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo

opcionalmente sustituido, o -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido; o alternativamente R_c y R_d en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S;

cada aparición de R_8 es independientemente H, alquilo, o un heterociclo opcionalmente sustituido; o alternativamente los dos grupos R_8 en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S;

R_9 es H, alquilo, halógeno, o $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$;

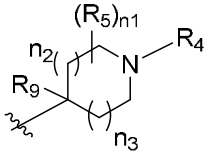
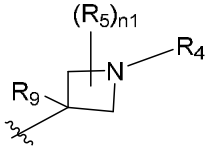
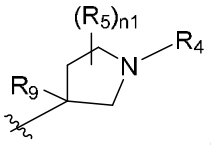
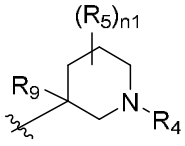
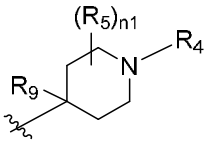
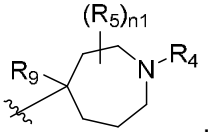
el alquilo, cicloalquilo, espiroalquilo, bicicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo en X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_a, R_b, R_c, y R_d, donde sea aplicable, son opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)$alquiloC_{1-4}, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite;

cada aparición de n_1 es independientemente un entero de 0-3 donde la valencia lo permite;

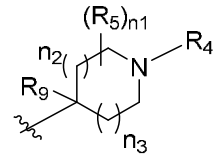
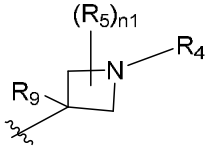
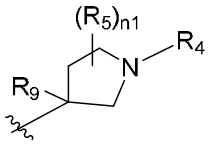
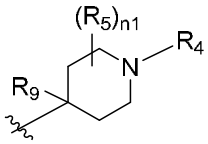
cada aparición de n_2 y n_3 es independientemente un entero de 0-2; y

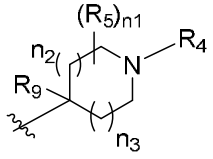
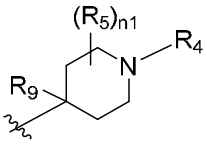
cada aparición de n_4 es independientemente un entero de 0-3.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, cada aparición de n_2 y n_3 es independientemente un entero de 0-1.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la porción estructural  tiene la estructura de  ,  ,  ,  , o  .

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento,

la porción estructural  tiene la estructura de  ,  , o  .

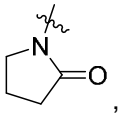
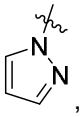
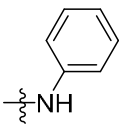
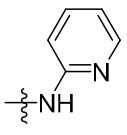
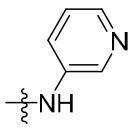
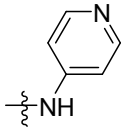
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la porción estructural  tiene la estructura de  .

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_1 y R_2 es H o alquilo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_1 y R_2 es $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$, o $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_1 y R_2 es OR_a o NR_aR_b.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_1, R_2, y el átomo de carbono al que están contectados tomados en conjunto forman un carbonciclo de 3-5 miembros.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, NHMe, NMe_2, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(C=O)Me, NMe(C=O)Me,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es H, alquilo, alquilo halogenado, o cicloalquilo.

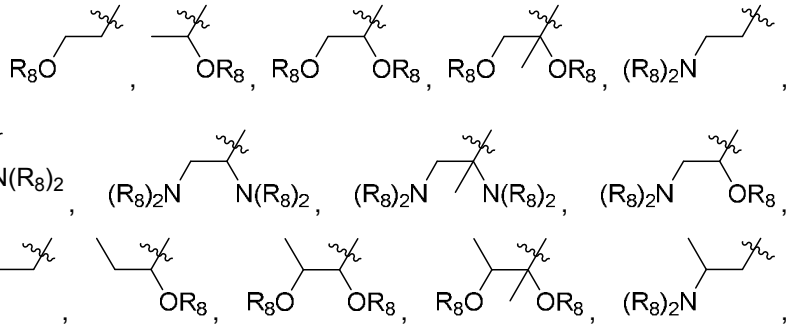
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es H, Me, o etilo fluorado.

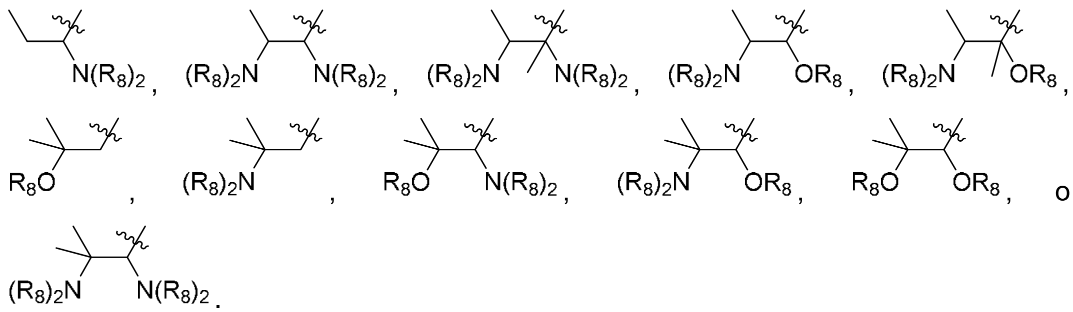
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COR_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$, o $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es $(CR_6R_7)_2OR_c$, $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $COOR_c$, $(CR_6R_7)_{1-2}NR_c(C=O)R_d$, $(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$, SO_2R_c, o $SO_2NR_cR_d$.

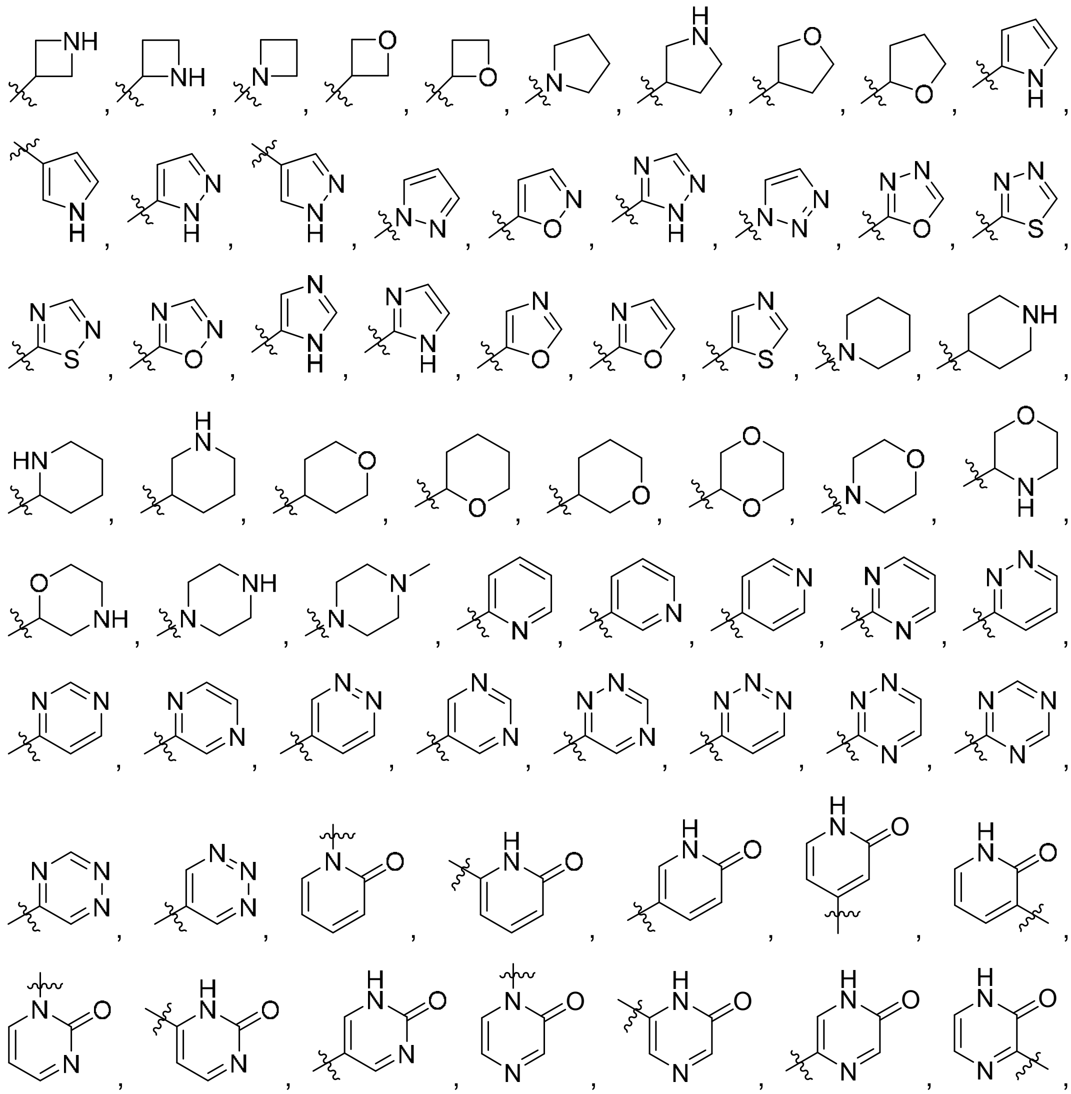
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OMe$, $(C=O)H$, $(C=O)Me$, $(C=O)CH_2OH$, $(C=O)CH_2OMe$, $(C=O)Et$, $(C=O)Ph$, $(C=O)$isopropilo, $(C=O)NH_2$, $(C=O)NHMe$, $(C=O)NMe_2$, $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NHMe$, $(C=O)CH(OH)CH_2OH$, $(C=O)CH(OMe)CH_2OH$, $(C=O)CH(OH)CH_2OMe$, $(C=O)(C=O)NMe_2$, $(C=O)OMe$, SO_2Me, SO_2Et, SO_2CH_2OH, SO_2CH_2OMe, SO_2NH_2, SO_2NHMe, o SO_2NMe_2.

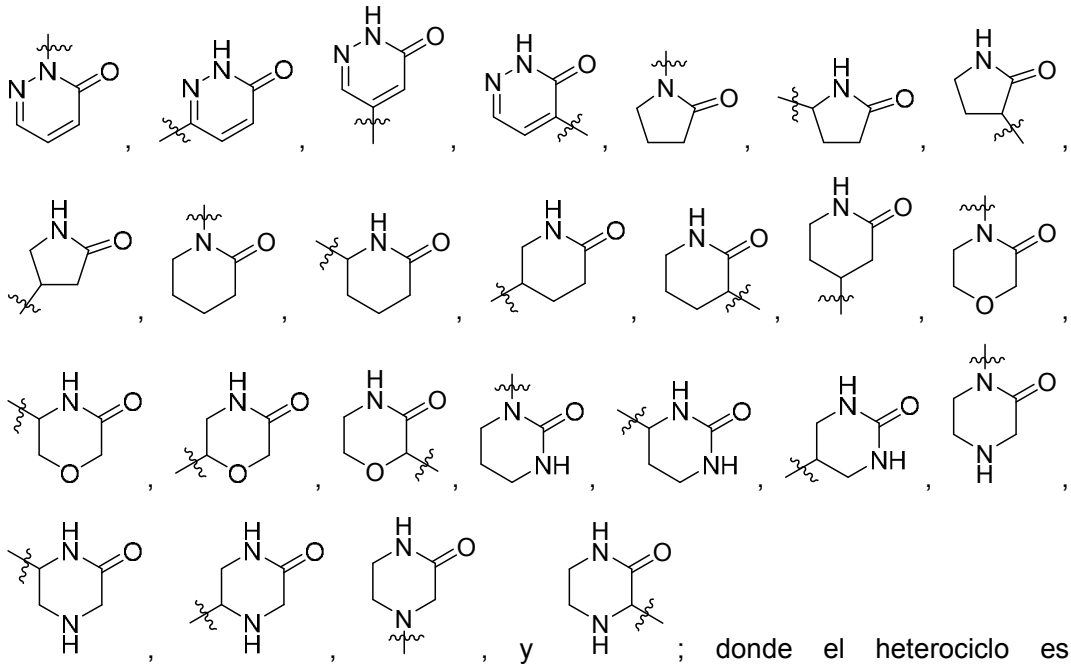
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$, o SO_2R_c; y donde R_c se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, OR_8 y $N(R_8)_2$, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, espiroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, y -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_c o R_d es H, Me, Et, 

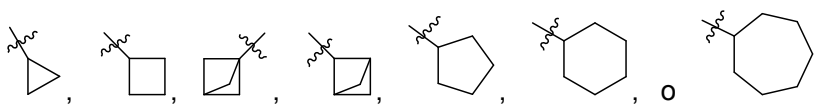


En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_c o R_d es un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de



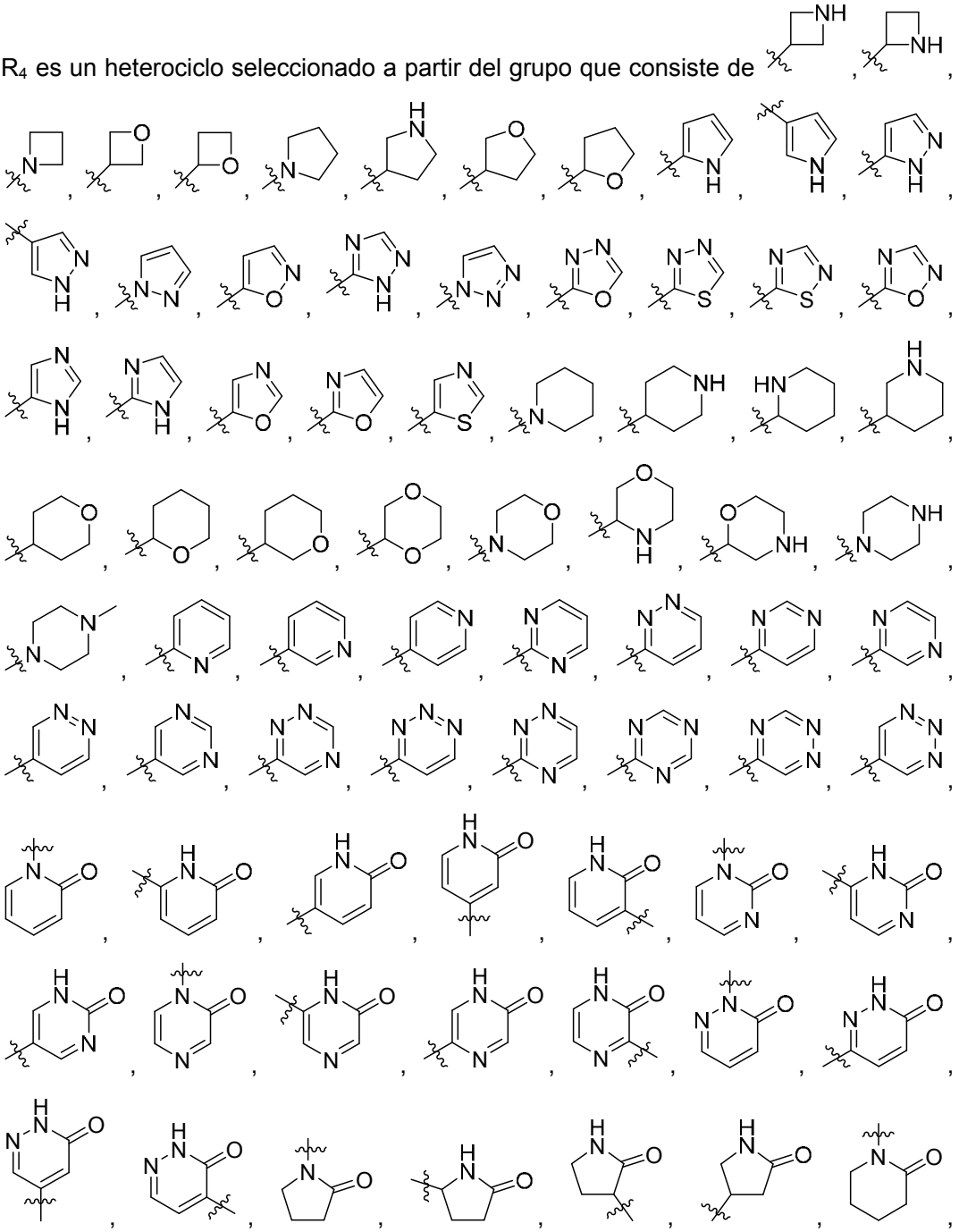

; donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

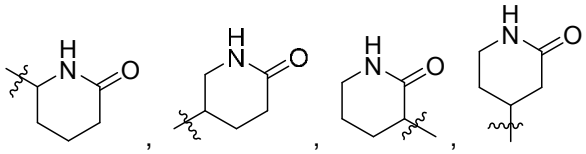
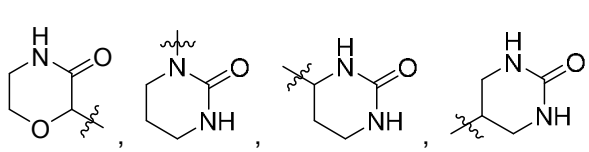
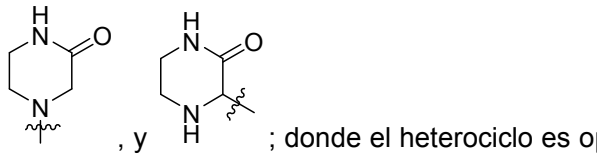
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_c es cicloalquilo, espiroalquilo, o bicicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_c es  cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -

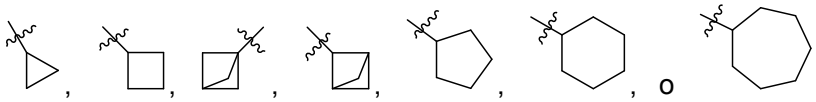
cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido.

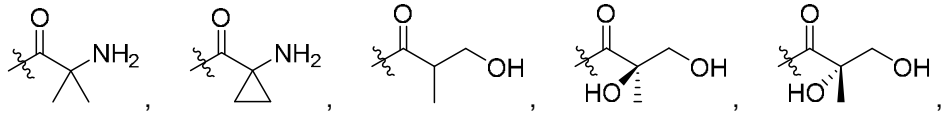
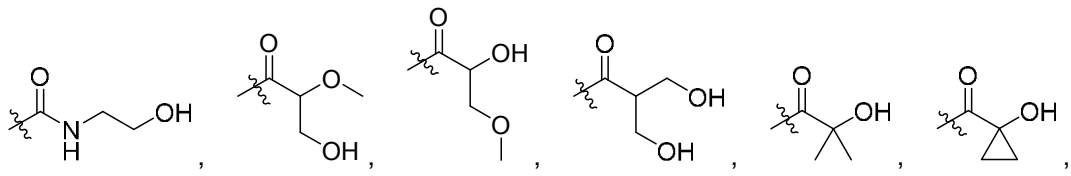
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de 

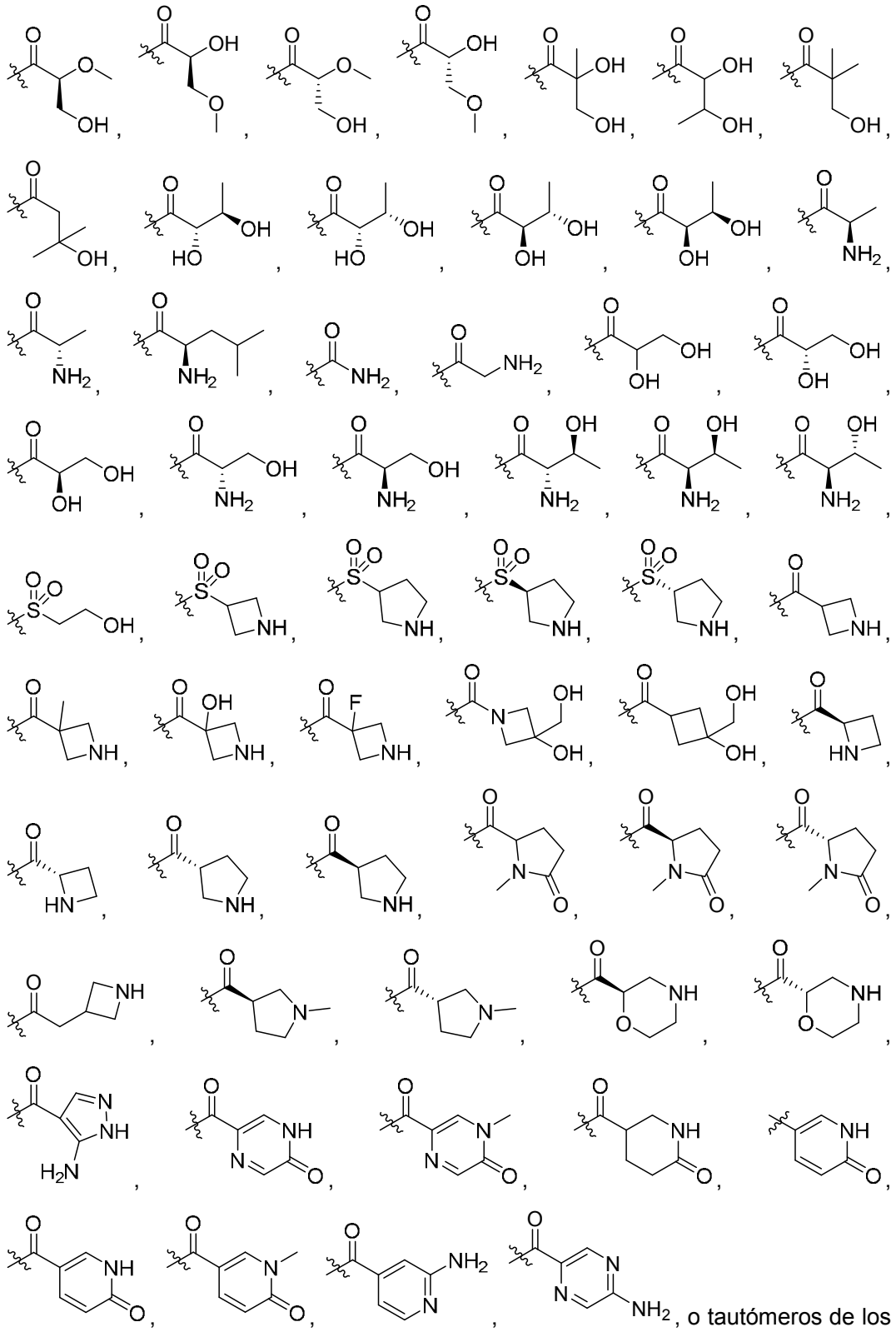




, y ; donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es  cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_4 es 



, o tautómeros de los

mismos.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_5 es H, alquilo o cicloalquilo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_5 es oxo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, dos grupos R_5 están conectados a diferentes átomos de carbono en el anillo y tomados en conjunto forman un enlace o una cadena alquilo que contiene 1-3 carbonos.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, dos grupos R_5 tomados en conjunto con el(los) átomo(s) de carbono a los que están conectados para formar un carbociclo saturado opcionalmente sustituido de 3-7 miembros.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos uno de R_a y R_b es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado, arilo, o heteroarilo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_a y R_b en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, cada aparición de R_6 y R_7 son independientemente H o alquilo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_9 es H, alquilo, o halógeno.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_9 es $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_9 es H, F, u OH.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, Z es OR_a, NR_aR_b, o $NR_b(C=O)R_a$.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, Z es OH, OMe, NH_2, NHMe, o NMe_2.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento,

Z es OH.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_1 es H, halógeno, alquilo o alquilo fluorado.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_1 es H, F, Cl, Br, Me, CF_3, o CF_2Cl.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_1 es Me o Cl.

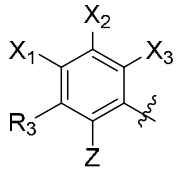
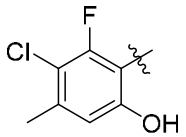
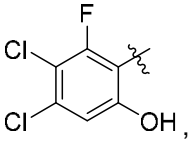
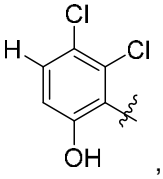
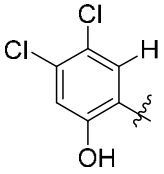
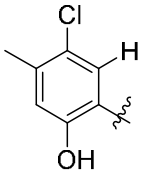
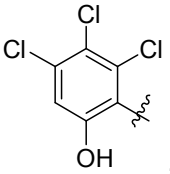
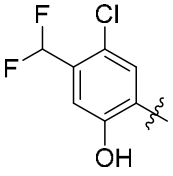
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_2 es H, halógeno, alquilo o alquilo fluorado.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_2 es H, F, Cl, Br, Me, CF_3, o CF_2Cl.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_2 es Cl.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_3 es H, F, Cl, Br, alquilo fluorado, o alquilo.

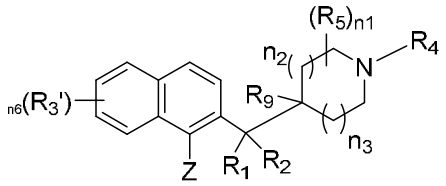
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_3 es H, F, Cl, o CF_3.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la porción estructural  tiene la estructura de  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , cada una de las cuales es sustituida por R_3.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_3 es H o alquilo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_3 es halógeno.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el compuesto tiene una estructura de Fórmula II,



II ;

cada aparición de $R_{3'}$ es independientemente H, halógeno, o alquilo; y

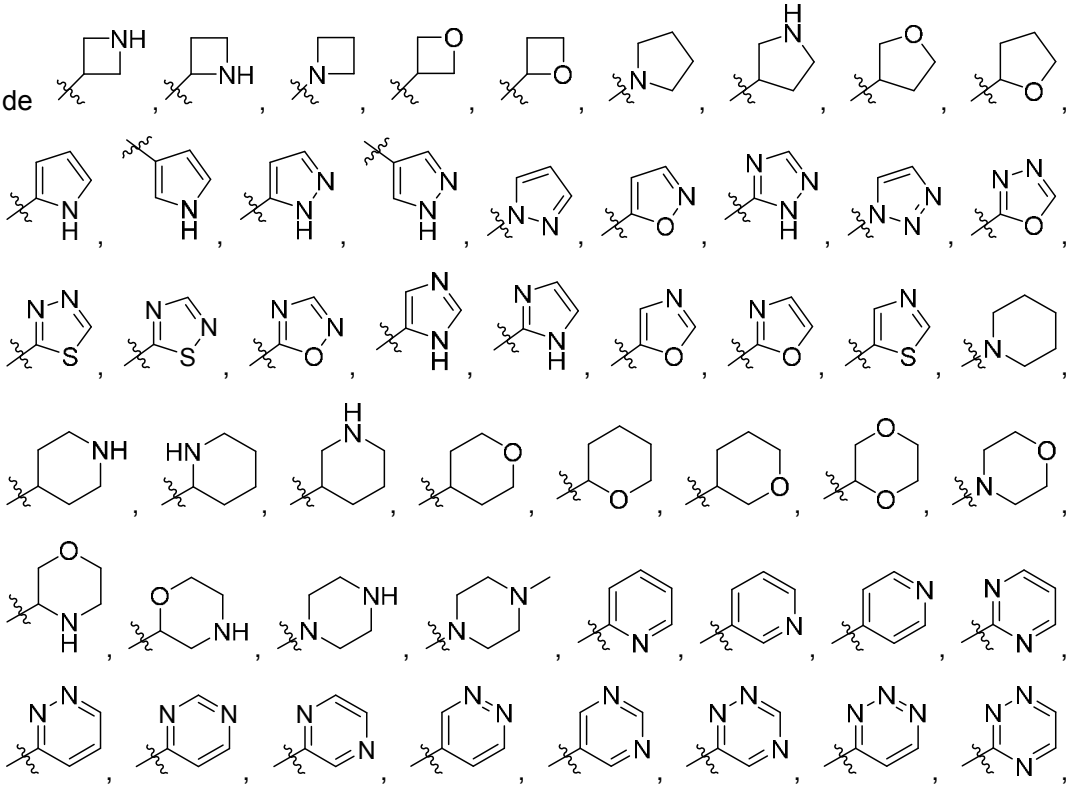
n_6 es un entero de 0-2.

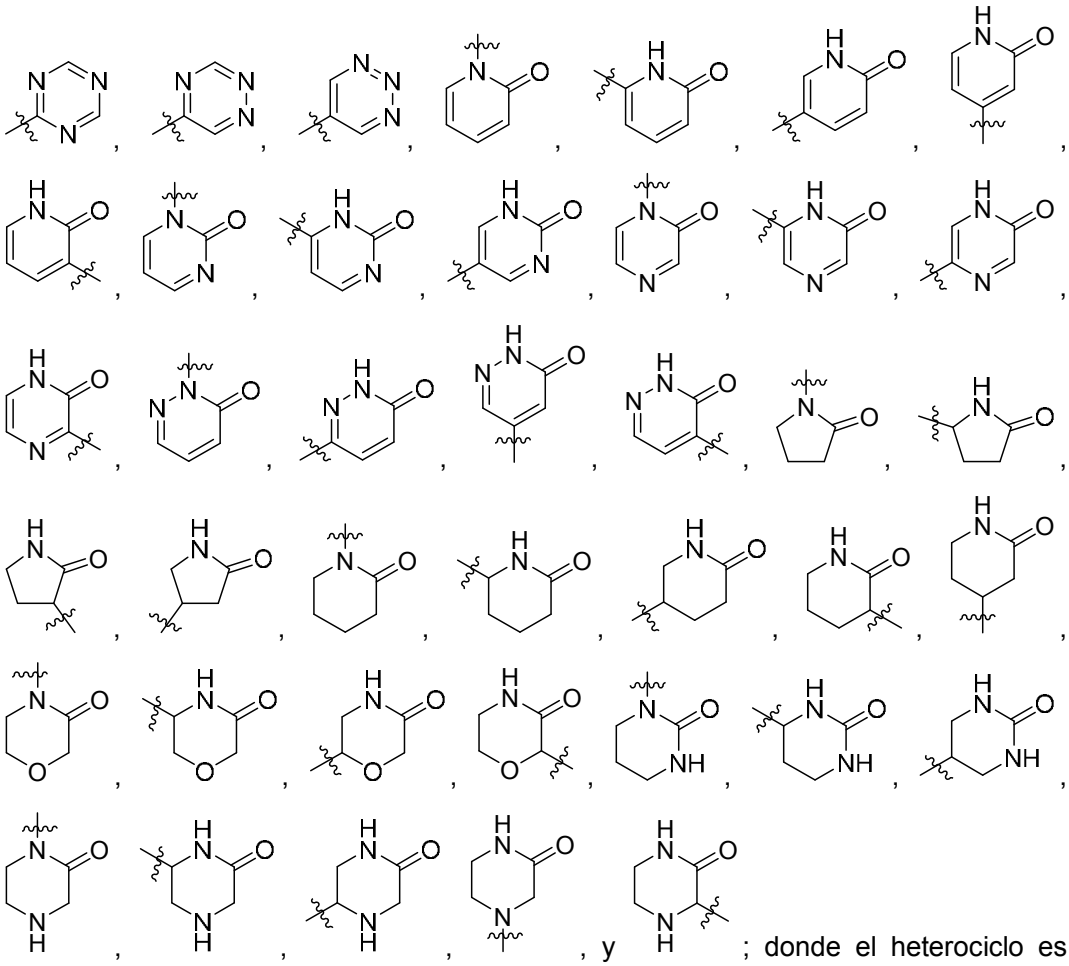
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de $R_{3'}$ es H o alquilo.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de $R_{3'}$ es halógeno.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_8 es H, alquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_8 es H, Me, Et, Pr, Bu, o un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de




; donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, los dos grupos R_8 en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S.

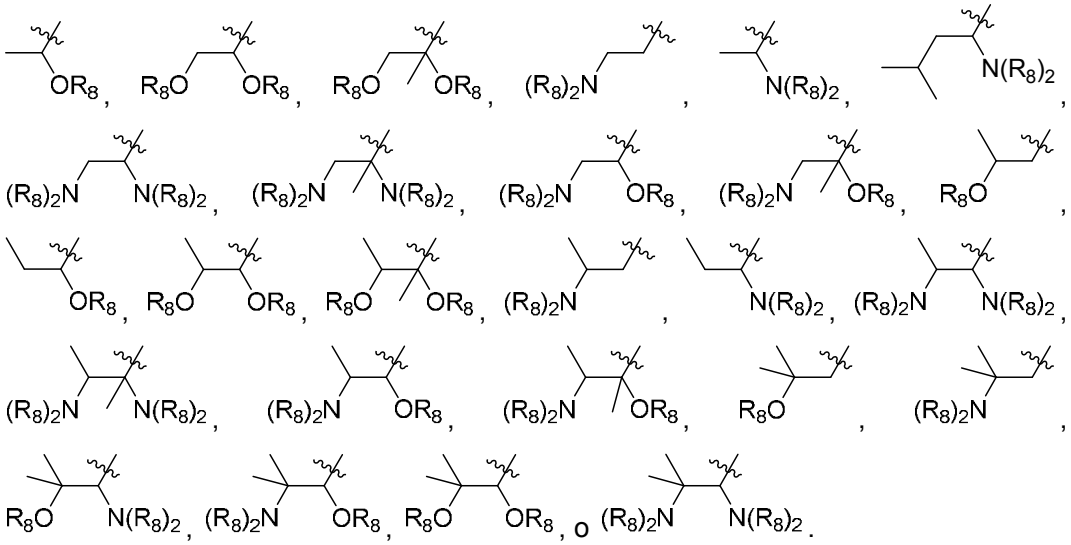
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, n_1 es 0, 1, 2, o 3.

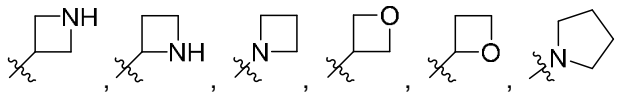
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, n_4 es 0, 1, o 2.

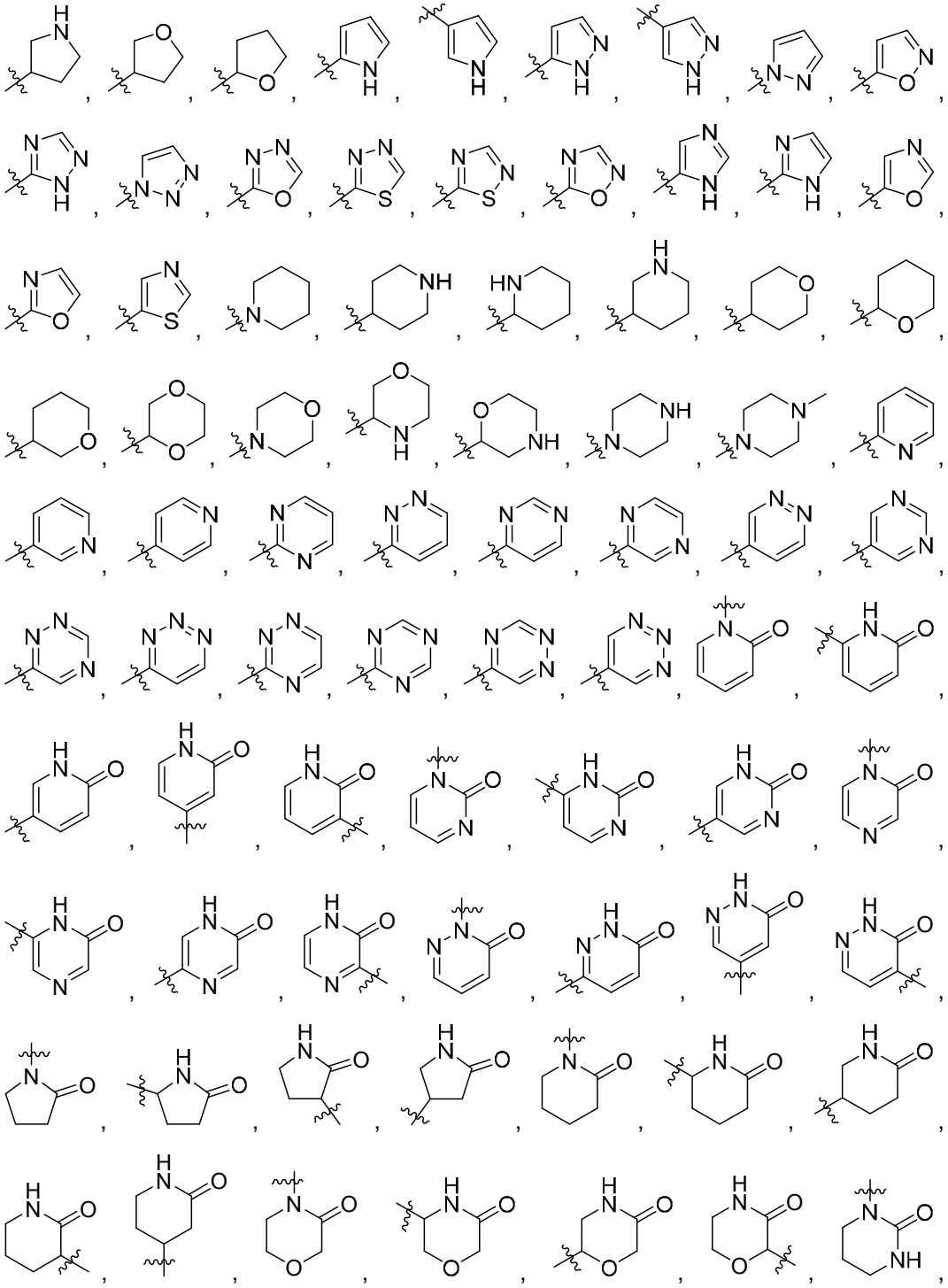
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento,

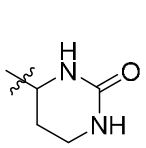
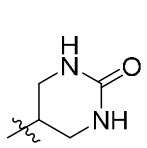
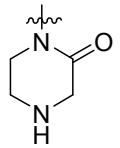
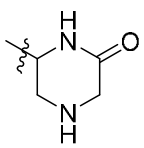
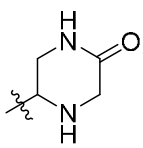
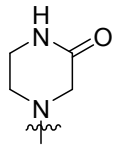
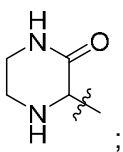
al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, OR_8 y $N(R_8)_2$, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, espiroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_c y R_d en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que incluye el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente H, Me, Et, ,  .

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de  ,

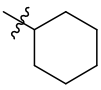
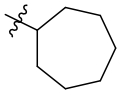


 ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente cicloalquilo, espiroalquilo, o bicicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN,

$-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el compuesto es seleccionado a partir de un grupo que consiste de compuestos 1-338 en la Tabla 1.

En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica, que incluye al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, se describe un método para tratar una condición en una especie de mamífero en necesidad del mismo, que incluye administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde la condición se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer, un trastorno inmunológico, un

trastorno del Sistema Nervioso Central (CNS), un trastorno inflamatorio, un trastorno gastroenterológico, un trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular, y una enfermedad renal.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la enfermedad inmunológica es rechazo al transplante o una enfermedad autoinmune.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, o diabetes mellitus Tipo I.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el trastorno del Sistema Nervioso Central (CNS) es enfermedad de Alzheimer.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el trastorno inflamatorio es una condición inflamatoria de la piel, artritis, psoriasis, espondilitis, parodontitits, o una neuropatía inflamatoria.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el trastorno gastrointestinal es una enfermedad intestinal inflamatoria.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el trastorno metabólico es obesidad o diabetes mellitus Tipo II.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el trastorno cardiovascular es una apoplejía isquémica.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la enfermedad renal es enfermedad renal crónica, nefritis, o insuficiencia renal crónica.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la condición se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer, rechazo al transplante, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus Tipo I, enfermedad de Alzheimer, condición inflamatoria de la piel, neuropatía inflamatoria, psoriasis, espondilitis, parodontitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, obesidad, diabetes mellitus Tipo II, apoplejía isquémica, enfermedad renal crónica, nefritis, insuficiencia renal crónica, y una combinación de los mismos.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la especie de mamífero es humana.

En aún otro aspecto, se describe un método para bloquear el canal de potasio Kv1.3 en una especie de mamífero en necesidad del mismo, que incluye administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las modalidades descritas en

el presente documento o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, la especie de mamífero es humana.

Cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento puede ser apropiadamente combinada con cualquier otra modalidad descrita en el presente documento. La combinación de cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento con cualquiera de otras modalidades descritas en el presente documento se contempla expresamente. Específicamente, la selección de una o más modalidades para un grupo sustituyente puede ser apropiadamente combinada con la selección de una o más modalidades particulares para cualquier otro grupo sustituyente. Tal combinación se puede hacer en cualquiera o más modalidades de la solicitud descrita en el presente documento o cualquier fórmula descrita en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

Las siguientes son definiciones de términos usados en la presente especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término aquí aplica a tal grupo o término a través de la presente especificación individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por uno de habilidad ordinaria en la técnica.

Los términos “alquilo” y “alq” se refiere a un radical alcano cadena recta o ramificada (hidrocarburo) que contiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 hasta 6 átomos de carbono. Grupos “alquilo” ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutil pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. El término se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena recta o ramificada “alquilo (C_1-C_4)” que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, y isobutilo. “Alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan, a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (*por ejemplo,* un sustituyente de halógeno único o sustituyentes

halo múltiples formando, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF_3, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. En algunas modalidades, grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono-carbono. Tales grupos ejemplares incluyen etenilo o alilo. El término “alquenilo C_2-C_6” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono-carbono, tal como etilenilo, propenilo, 2-propenilo, (*E*)-but-2-enilo, (*Z*)-but-2-enilo, 2-meti(*E*)-but-2-enilo, 2-meti(*Z*)-but-2-enilo, 2,3-dimeti-but-2-enilo, (*Z*)-pent-2-enilo, (*E*)-pent-1-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, (*E*)-pent-2-enilo, (*Z*)-hex-2-enilo, (*E*)-hex-2-enilo, (*Z*)-hex-1-enilo, (*E*)-hex-1-enilo, (*Z*)-hex-3-enilo, (*E*)-hex-3-enilo, y (*E*)-hex-1,3-dienilo. “Alquenilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan, a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo halogenado (*es decir,* un grupo alquilo que porta un sustituyente de halógeno único o sustituyentes de halógeno múltiples tales como CF_3 o CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF_3, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente

hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono y al menos un carbono hasta un enlace triple de carbono. Tales grupos ejemplares incluyen etinilo. El término “alquinilo C_2-C_6” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple de carbono-carbono, tal como etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo. “Alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (*por ejemplo,* un sustituyente de halógeno único o sustituyentes halo múltiples formando, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF_3, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que contiene desde 1 hasta 4 anillos y 3 hasta 8 carbonos por anillo. “Cicloalquilo C_3-C_7” se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. “Cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo

sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (*por ejemplo,* un sustituyente de halógeno único o sustituyentes halo múltiples formando, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF3, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos. Sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o espiro unidos, especialmente cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heteroarilo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término “cicloalquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que contiene 1 hasta 4 anillos y 3 hasta 8 carbonos por anillo. Tales grupos ejemplares incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. “Cicloalquenilo sustituido” se refiere un grupo cicloalquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (*por ejemplo,* un sustituyente de halógeno único o sustituyentes halo múltiples formando, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF_3, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$,

$OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos. Sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o espiro unidos, especialmente cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heteroarilo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos, cíclicos que tienen 1 hasta 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Donde contienen dos o más anillos aromáticos (bicíclico, *etc.*), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un punto único (*por ejemplo,* bifenilo), o fusionado (*por ejemplo,* naftilo, fenantrenilo y similares). El término “anillo aromático fusionado” se refiere a una estructura molecular que tiene dos o más anillos aromáticos en donde dos anillos aromáticos adyacentes tienen dos átomos de carbono en común. “Arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 3 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (*por ejemplo,* un sustituyente de halógeno único o sustituyentes halo múltiples formando, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF_3, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada

aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos. Sustituyentes ejemplares también incluyen grupos cíclicos fusionados, especialmente cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heteroarilo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término “biarilo” se refiere a dos grupos arilo ligados por un enlace único. El término “biheteroarilo” se refiere a dos grupos heteroarilo ligados por un enlace único. De manera similar, el término “heteroaril-arilo” se refiere a un grupo heteroarilo y un grupo arilo ligado por un enlace único y el término “aril-heteroarilo” se refiere a un grupo arilo y un grupo heteroarilo ligado por un enlace único. En ciertas modalidades, los números de los átomos en el anillo en los anillos heteroarilo y/o arilo son usados para especificar los tamaños del anillo arilo o heteroarilo en los sustituyentes. Por ejemplo, 5,6-heteroaril-arilo se refiere a un sustituyente en el cual un heteroarilo de 5-miembros está ligado a un grupo arilo de 6-miembros. Otras combinaciones y tamaños de anillo pueden ser especificados de manera similar.

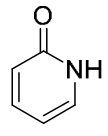
El término “carbociclo” o “carbón ciclo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado o parcialmente saturado que contiene desde 1 hasta 4 anillos y 3 hasta 8 carbonos por anillo, o grupos hidrocarburo aromáticos cíclicos, que tienen 1 hasta 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. El término “carbociclo” abarca cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y arilo como se definen aquí anteriormente. El término “carbociclo sustituido” se refiere a grupos carbociclo o carbocíclico sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos anteriormente para cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, cicloalquinilo sustituido y arilo sustituido. Sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o espiro unidos en cualquier punto o puntos de unión disponibles, especialmente cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heteroarilo fusionado, o

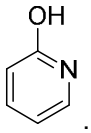
arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

Los términos “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a grupos cíclicos completamente saturado, o parcialmente o completamente insaturado, que incluye aromático (*es decir,* “heteroarilo”) (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 3 hasta 7 miembros, bicíclico de 7 hasta 11 miembros, o tricíclico de 8 hasta 16 miembros) los cuales tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico puede ser independientemente saturado, o parcialmente o completamente insaturado. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados. (El término “heteroarilo” se refiere a un grupo heteroarilo que porta un átomo de nitrógeno cuaternario y de este modo una carga positiva). El grupo heterocíclico puede ser unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. Grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, hexahidrodiazepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, y similares. Grupos heterocíclico bicíclico ejemplares incluyen indolilo, indolinilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazina, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, benzofurazanilo, dihidrobenzo[*d*]oxazol, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), triazinilazepinilo, tetrahidroquinolinilo y similares. Grupos heterocíclico tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo,

acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

"Heterociclo sustituido" y "heterocíclico sustituido" (tal como "heteroarilo sustituido") se refieren a grupos heterociclo o heterocíclico sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 hasta 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (*por ejemplo,* un sustituyente de halógeno único o sustituyentes halo múltiples formando, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF_3, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes ejemplares pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos. Sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o espiro unidos en cualquier punto o puntos de unión disponibles, especialmente cicloalquilo espiro-unido, cicloalquenilo espiro-unido, heterociclo espiro-unido (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heteroarilo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término "oxo" se refiere a un grupo sustituyente  , el cual puede estar unido a un átomo del anillo de carbono en un carbonciclo o heterociclo. Cuando un grupo sustituyente oxo está unido a un átomo del anillo de carbono en un grupo aromático, *por ejemplo,* arilo o heteroarilo, los enlaces en el anillo aromático pueden ser re-ordenados para satisfacer el requerimiento de valencia. Por ejemplo, una piridina con un grupo sustituyente 2-oxo puede tener la estructura de  , la cual

también incluye su forma tautomérica de 

.

El término “alquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR’, en donde R’ es hidrógeno, alquilo o sustituido alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, ciclopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, n-pentilamino, hexilamino, ciclohexilamino, y similares.

El término “dialquilamino” se refiere a un grupo que tiene la estructura -NRR’, en donde R y R’ son cada uno independientemente alquilo o sustituido alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o sustituido ciclolalquenilo, arilo o arilo sustituido, heterociclo o sustituido heterociclo, como se define en el presente documento. R y R’ pueden ser el mismo o diferentes en una porción dialquiamino. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, metil etilamino, dietilamino, metilpropilamino, di(n-propil)amino, di(iso-propil)amino, di(ciclopropil)amino, di(n-butil)amino, di(terc-butil)amino, di(neopentil)amino, di(n-pentil)amino, di(hexil)amino, di(ciclohexil)amino, y similares. En ciertas modalidades, R y R’ están ligados para formar una estructura cíclica. La estructura cíclica resultante puede ser aromática o no aromática. Ejemplos de la estructura cíclica resultante incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, 1,3,4-triazinolilo, y tetrazolilo.

Los términos “halógeno” o “halo” se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término “sustituido” se refiere a las modalidades en las cuales una molécula, porción molecular o grupo sustituyente (*por ejemplo,* grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo o cualquier otro grupo descrito en el presente documento) es sustituido con uno o más sustituyentes, donde la valencia lo permite, preferiblemente 1 hasta 6 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (*por ejemplo,* un sustituyente de halógeno único o sustituyentes halo múltiples formando, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que porta CCl_3), ciano, nitro, oxo (*es decir,* =O), CF_3, OCF_3, alquilo, halógeno-sustituido alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$,

$P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada aparición de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada aparición de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o tal R_b y R_c junto con el N al cual están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y cada aparición de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. En los sustituyentes ejemplares mencionados anteriormente, grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden los mismos ser opcionalmente sustituidos. El término “opcionalmente sustituido” se refiere a las modalidades en las cuales una molécula, porción molecular o grupo sustituyente (*por ejemplo,* grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo o cualquier otro grupo descrito en el presente documento) puede o no puede ser sustituido con uno o más sustituyentes mencionados anteriormente.

A menos que se indique de otro modo, cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas se asume por tener átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales las cuales también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la presente invención se entiende por incluir referencia a sales de los mismos, a menos que se indique de otro modo. El término “sal(es)”, como se emplea en el presente documento, denota sales acídicas y/o básicas formadas con ácidos y bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene tanto una porción básica, tal como pero no limitada a una piridina o imidazol, y una porción acídica tal como pero no limitado a ácido carboxílico, los zwitteriones (“sales internas”) pueden ser formados y son incluidos dentro del término “sal(es)” como se usa en el presente documento. Sales farmacéuticamente aceptables (*es decir,* fisiológicamente aceptables, no tóxicas) son preferidas, aunque otras sales también son útiles, *por ejemplo,* en etapas de aislamiento o purificación las cuales pueden ser empleadas durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden ser formadas, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto descrito en el presente documento con una cantidad de ácido o base, tal

como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Los compuestos de la presente invención los cuales contienen una porción básica, tales como pero no limitados a un anillo amina o piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietansulfonatos (*por ejemplo,* 2-hidroxietansulfonatos), lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos (*por ejemplo,* 2-naftalensulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (*por ejemplo,* 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de la presente invención los cuales contienen una porción acídica, tales como pero no limitados a un fenol o ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metal álcali tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (*por ejemplo,* cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo,), sulfatos de dialquilo (*por ejemplo,* sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (*por ejemplo,* cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (*por ejemplo,* bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también están contemplados en el presente documento. El término “profármaco” como se emplea en el presente documento denota un compuesto que, después de la

administración a un sujeto, sufre conversión química por procesos metabólicos o químicos para proporcionar un compuesto de la presente invención, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención, y sales o solvatos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o iminoéter). Todas de tales formas tautoméricas están contempladas en el presente documento como parte de la presente invención. Como se usa en el presente documento, cualquier estructura representada del compuesto incluye las formas tautoméricas de los mismos.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, aquellos los cuales pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes), que incluyen formas enantioméricas y formas diastereoméricas, están contemplados dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros (*por ejemplo,* como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad específica), o pueden ser mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos otros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) 1974. Las formas racémicas pueden ser resueltas por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos por cualquier método adecuado, que incluye sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

Los compuestos de la presente invención son, subsecuentes a su preparación, preferiblemente aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a, o mayor que 90%, por ejemplo, igual a, o mayor que 95%, igual a, o mayor que 99% de los compuestos (compuestos “sustancialmente puros”), los cuales son entonces usados o formulados como se describe en el presente documento. Tales compuestos “sustancialmente puros” de la presente invención también están contemplados en el presente documento como parte de la presente invención.

Todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención están contemplados, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La adición de compuestos de la presente invención abarca isómeros alquenos *cis (Z)* y *trans* (*E*), así como también isómeros *cis* y *trans* de anillos heterocíclicos o hidrocarburo cíclicos.

A través de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos para proporcionar porciones y compuestos estables.

Las definiciones de los grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en más detalle en el presente documento. Para propósitos de esta invención, los elementos químicos son identificados de conformidad con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^{ava} Ed., cubierto dentro, y los grupos funcionales específicos son en general definidos como se describen en este. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica, así como también porciones y reactividad funcional específica, se describen en “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), los contenidos completos de la cual se incorporan en el presente documento por referencia.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o esteroisoméricas particulares. La presente invención contempla todos de tales compuestos, que incluyen isómeros *cis*- y *trans*-, enantiómeros *R*- y *S*-, diastereómeros, isómeros-(d), isómeros-(l), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que caen dentro del alcance de la invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos de tales isómeros, así como también mezclas de los mismos, están propuestos para ser incluidos en esta invención.

Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de relaciones de isómero pueden ser utilizadas de conformidad con la presente invención. Por ejemplo, donde solamente dos isómeros son combinados, las mezclas que contienen 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, o 100:0 relaciones de isómero están todas contempladas por la presente invención. Aquellos de habilidad ordinaria en la técnica apreciarán fácilmente que las relaciones análogas están contempladas para mezclas de isómeros más complejas.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente etiquetados, los cuales son idénticos a los compuestos descritos en el presente

documento, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, o un enantiómero, diasterómero, tautómero, o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, el cual contiene los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los cuales los isótopos radioactivos tales como ^{3}H y ^{14}C son incorporados, son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Trititado, *es decir,* ^{3}H, y carbono-14, *es decir,* ^{14}C, los isótopos son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, *es decir,* ^{2}H, pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semi-vida *in vivo* incrementada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente etiquetados pueden en general, ser preparados llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas de reacción y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo isotópicamente etiquetado fácilmente disponible para un reactivo no isotópicamente etiquetado.

Sí, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede ser preparado por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante es separada y el grupo auxiliar escindido para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, donde la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional acídico, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas son formadas con ácido o base apropiada ópticamente activa, seguido por resolución de los diastereómeros de este modo formado por cristalización fraccional o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y recuperación subsecuente de los enantiómeros puros.

Se apreciará que los compuestos, como se describen en el presente documento, pueden ser sustituidos con cualquier número de sustituyentes o porciones

funcionales. En general, el término “sustituido” sí es precedido por el término “opcionalmente” o no, y sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta invención, se refieren al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado a partir de un grupo especificado, el sustituyente puede ser ya sea el mismo o diferente en cada posición. Como se usa en el presente documento, el término “sustituido” está contemplado para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclico y cíclico, ramificado y no ramificado, carbocíclico y heterocíclico, aromático y no aromático de compuestos orgánicos. Para propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles para compuestos orgánicos descritos en el presente documento, los cuales satisfacen las valencias de los heteroátomos. Más aún, esta invención no está propuesta para ser limitada en cualquier manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables útiles en el tratamiento, por ejemplo, de trastornos proliferativos. El término “estable”, como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a compuestos los cuales poseen suficiente estabilidad para permitir la manufactura y los cuales mantienen la integridad del compuesto por un periodo de tiempo suficiente para ser detectado y preferiblemente por un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, los términos “cáncer” y, equivalentemente, “tumor” se refieren a una condición en la cual las células anormalmente replicantes de origen del huésped están presentes en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Los cánceres o tumores incluyen, pero no se limitan a, cáncer del tracto biliar; cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer cervical; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial; cáncer esofageal; cáncer gástrico (estómago); neoplasmas intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (*por ejemplo,* células pequeñas y células no pequeñas); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer renal

(riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer testicular; cáncer de tiroides; así como también otros carcinomas y sarcomas. Los cánceres pueden ser primarios o metastásicos. Las enfermedades distintas de los cánceres pueden estar asociadas con alternación mutacional de componente de trayectorias de señalización Ras y el compuesto descrito en el presente documento puede ser usado para tratar estas enfermedades no cancerosas. Tales enfermedades no cancerosas pueden incluir: neurofibromatosis; síndrome de Leopard; síndrome de Noonan; síndrome de Legius; síndrome de Costello; síndrome Cardio-facio-cutáneo; fibromatosis gingival tipo 1 hereditaria; síndrome linfoproliferativo autoinmune; y malformación capilar-malformación arterovenosa.

Como se usa en el presente documento, “cantidad efectiva” se refiere a cualquier cantidad que es necesaria o suficiente para lograr o promover un resultado deseado. En algunos casos, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva es cualquier cantidad que es necesaria o suficiente para promover o lograr una respuesta biológica deseada en un sujeto. La cantidad efectiva para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de tales factores como la enfermedad o condición que será tratada, el agente particular que es administrado, el tamaño del sujeto, o la severidad de la enfermedad o condición. Uno de habilidad ordinaria en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un agente particular sin necesitar experimentación indebida.

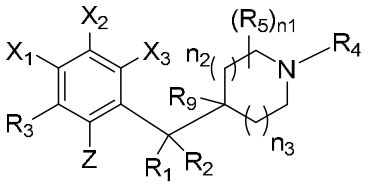
Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un animal vertebrado. En una modalidad, el sujeto es un mamífero o una especie de mamífero. En una modalidad, el sujeto es un humano. En otras modalidades, el sujeto es un animal vertebrado no humano, que incluye, sin limitación, primates no humanos, animales de laboratorio, ganado, caballos de carreras, animales domesticados, y animales no domesticados.

Compuestos

Se describen nuevos compuestos como bloqueadores del canal de potasio Kv1.3. Los solicitantes han descubierto de manera sorprendente que los compuestos descritos en el presente documento presentan potentes propiedades inhibidoras del canal de potasio Kv1.3. Adicionalmente, los Solicitantes han descubierto de manera sorprendente que los compuestos descritos en el presente documento bloquean selectivamente el canal de potasio Kv1.3 y no bloquean el canal

de hERG y de este modo tienen perfiles de seguridad cardiovascular deseables.

En un aspecto, se describe un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



I ;

en donde

Z es OR_a, NR_aR_b, o $NR_b(C=O)R_a$;

X_1 es H, halógeno, CN, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquilo halogenado;

X_2 es H, halógeno, CN, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, o cicloalquilo halogenado;

X_3 es H, halógeno, alquilo fluorado, o alquilo;

o alternativamente X_1 y X_2 y los átomos de carbono a los que están contectados tomados en conjunto forman un arilo de 6-miembros opcionalmente sustituido;

o alternativamente X_2 y X_3 y los átomos de carbono a los que están contectados tomados en conjunto forman un arilo de 6-miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, halógeno, o alquilo;

o alternativamente X_1 y R_3 y los átomos de carbono a los que están contectados tomados en conjunto forman un arilo de 6-miembros opcionalmente sustituido;

R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, alquilo, $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$, o $(CR_6R_7)_{n4}CONR_aR_b$; o alternativamente R_1, R_2 y el átomo de carbono al que están contectados tomados en conjunto forman un carbonciclo de 3-5 miembros;

R_4 es H, alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo opcionalmente sustituido, $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$,

$(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido;

cada aparición de R_5 es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, u oxo;

o dos grupos R_5 tomados en conjunto con el(los) átomo(s) de carbono a los que están conectados para formar un carbociclo saturado opcionalmente sustituido de 3-7 miembros;

o dos grupos R_5 están conectados a diferentes átomos de carbono en el anillo y tomados en conjunto forman un enlace o una cadena alquilo que contiene 1-3 carbonos;

cada aparición de R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo, o cicloalquilo;

cada aparición de R_a y R_b son independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado, arilo, o heteroarilo; o alternativamente R_a y R_b en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S;

cada aparición de R_c y R_d son independientemente H, alquilo, alquilo sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente halógeno, OR_8 o $N(R_8)_2$, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, espiroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido; o alternativamente R_c y R_d en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S;

cada aparición de R_8 es independientemente H, alquilo, o un heterociclo opcionalmente sustituido; o alternativamente los dos grupos R_8 en conjunto con el

átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S;

R_9 es H, alquilo, halógeno, o $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$;

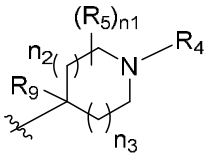
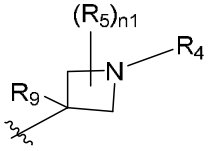
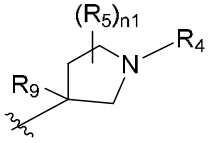
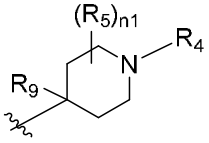
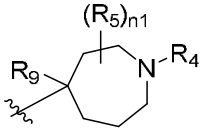
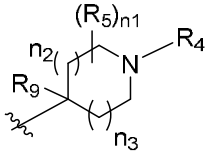
el alquilo, cicloalquilo, espiroalquilo, bicicloalquilo, heterociclo, arilo, y heteroarilo son opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo halogenado, alquilo halogenado, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)$alquiloC_{1-4}, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite;

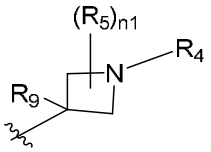
cada aparición de n_1 es independientemente un entero de 0-3 donde la valencia lo permite;

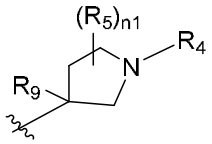
cada aparición de n_2 y n_3 es independientemente un entero de 0-2; y

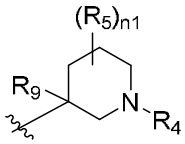
cada aparición de n_4 es independientemente un entero de 0-3.

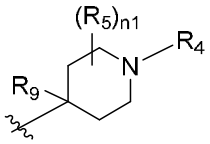
En algunas modalidades, cada aparición de n_2 y n_3 es independientemente un entero de 0-2. En algunas modalidades, n_2 y n_3 son cada uno 0. En otras modalidades, n_2 y n_3 son cada uno 1. En todavía otras modalidades, n_2 y n_3 son cada uno 2. En algunas modalidades, n_2 y n_3 son 0 y 1, respectivamente. En algunas modalidades, n_2 y n_3 son 0 y 2, respectivamente. En algunas modalidades, n_2 y n_3 son 1 y 2, respectivamente.

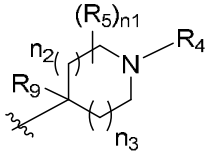
En algunas modalidades, la porción estructural  tiene la estructura de  ,  ,  , o  , donde los varios sustituyentes se definen en este documento. En algunas modalidades, la porción estructural  tiene la estructura de

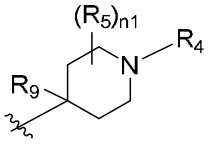


, 

, 

, o 

, en donde los varios sustituyentes se definen en este documento. En algunas modalidades, la porción estructural 

tiene la estructura de 

, en donde los varios sustituyentes se definen en este documento.

En cualquiera de las modalidades descritas en este documento, cada aparición de R_a y R_b puede ser independientemente H, alquilo, cicloalquilo, heterociclo saturado, arilo, o heteroarilo. En algunas modalidades, al menos uno de R_a y R_b es independientemente H, alquilo, o cicloalquilo. En otras modalidades, al menos uno de R_a y R_b es independientemente heterociclo saturado, arilo, o heteroarilo. En otras modalidades, R_a y R_b en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S.

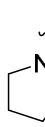
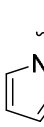
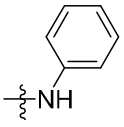
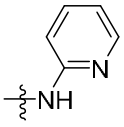
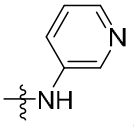
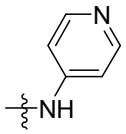
En algunas modalidades, R_1 y R_2 son cada uno H o alquilo. En algunas modalidades, R_1 y R_2 son ambos H. En algunas modalidades, al menos uno de R_1 y R_2 es alquilo, tal como Me, Et, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo. En algunas modalidades, R_1 y R_2 son H y alquilo respectivamente.

En algunas modalidades, al menos una aparición de R_1 y R_2 es $(CR_6R_7)_{n4}OR_a$ o $(CR_6R_7)_{n4}NR_aR_b$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_1 y R_2 es $(CR_6R_7)_{0\text{-}2}NR_aR_b$. Ejemplos no limitantes de NR_aR_b incluyen NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NMeEt, NEt_2, NHPr, NMePr, NEtPr, NH(*iso*-Pr), y N(*iso*-Pr)$_2$. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_1 y R_2 es $(CR_6R_7)_{0\text{-}2}OR_a$. Ejemplos no limitantes de OR_a incluyen OH, OMe, OEt, OPr, O-*iso*-Pr, OBu, O-*terc*-Bu, y O-*sec*-Bu. En algunas modalidades, al menos una aparición de R_1 y R_2 es OR_a o NR_aR_b.

En algunas modalidades, al menos una aparición de R_1 y R_2 es $(CR_6R_7)_{0\text{-}2}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_aSO_2R_b$, o $(CR_6R_7)_{0\text{-}2}CONR_aR_b$. Ejemplos no limitantes de $NR_a(C{=}O)R_b$ incluyen NH(C=O)Me, NMe(C=O)Me, NH(C=O)Et, NMe(C=O)Et, NEt(C=O)Et, NH(C=O)Pr, NMe(C=O)Pr, NEt(C=O)Pr, NH(C=O)(*iso*-Pr),

NMe(C=O)(*iso*-Pr), y NEt(C=O)(*iso*-Pr). Ejemplos no limitantes de $CONR_aR_b$ incluyen $(C=O)NH_2$, (C=O)NHMe, $(C=O)NMe_2$, (C=O)NHEt, (C=O)NMeEt, $(C=O)NEt_2$, (C=O)NHPr, (C=O)NMePr, (C=O)NEtPr, (C=O)NH(*iso*-Pr), y $(C=O)N(iso\text{-}Pr)_2$.

En otras modalidades, R_1, R_2, y el átomo de carbono al que están contectados tomados en conjunto forman un carbonciclo de 3-5 miembros. En algunas modalidades específicas, R_1, R_2 y el átomo de carbono al que están contectados tomados en conjunto forman ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

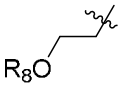
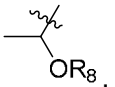
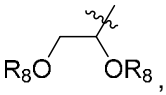
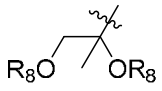
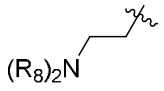
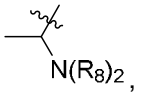
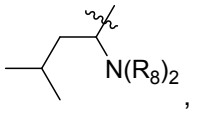
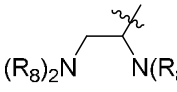
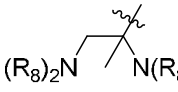
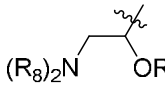
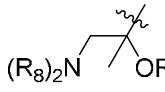
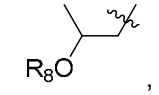
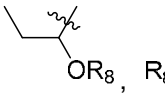
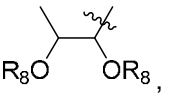
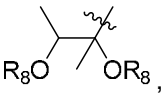
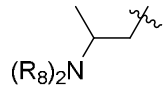
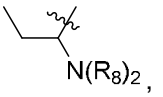
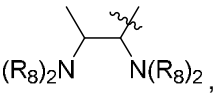
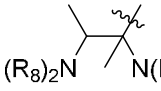
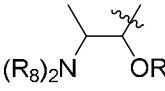
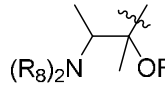
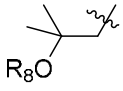
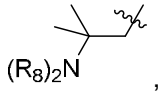
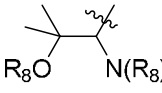
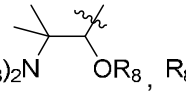
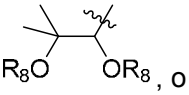
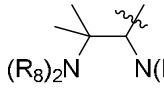
En algunas modalidades, R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, NHMe, NMe_2, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(C=O)Me, NMe(C=O)Me,  ,  ,  ,  ,  , o  .

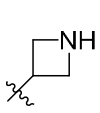
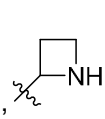
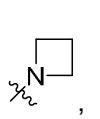
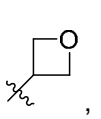
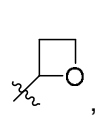
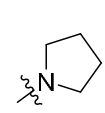
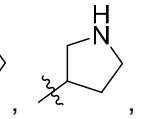
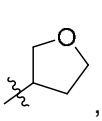
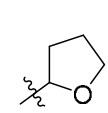
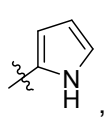
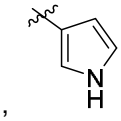
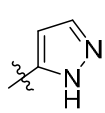
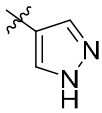
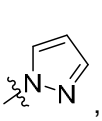
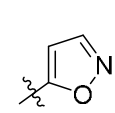
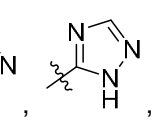
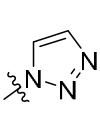
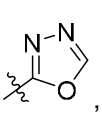
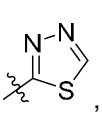
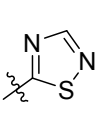
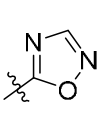
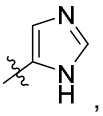
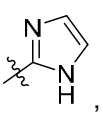
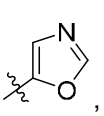
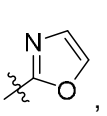
En algunas modalidades, R_4 es H, alquilo, alquilo halogenado, o cicloalquilo. En algunas modalidades específicas, R_4 es H, Me, CF_3, o etilo fluorado.

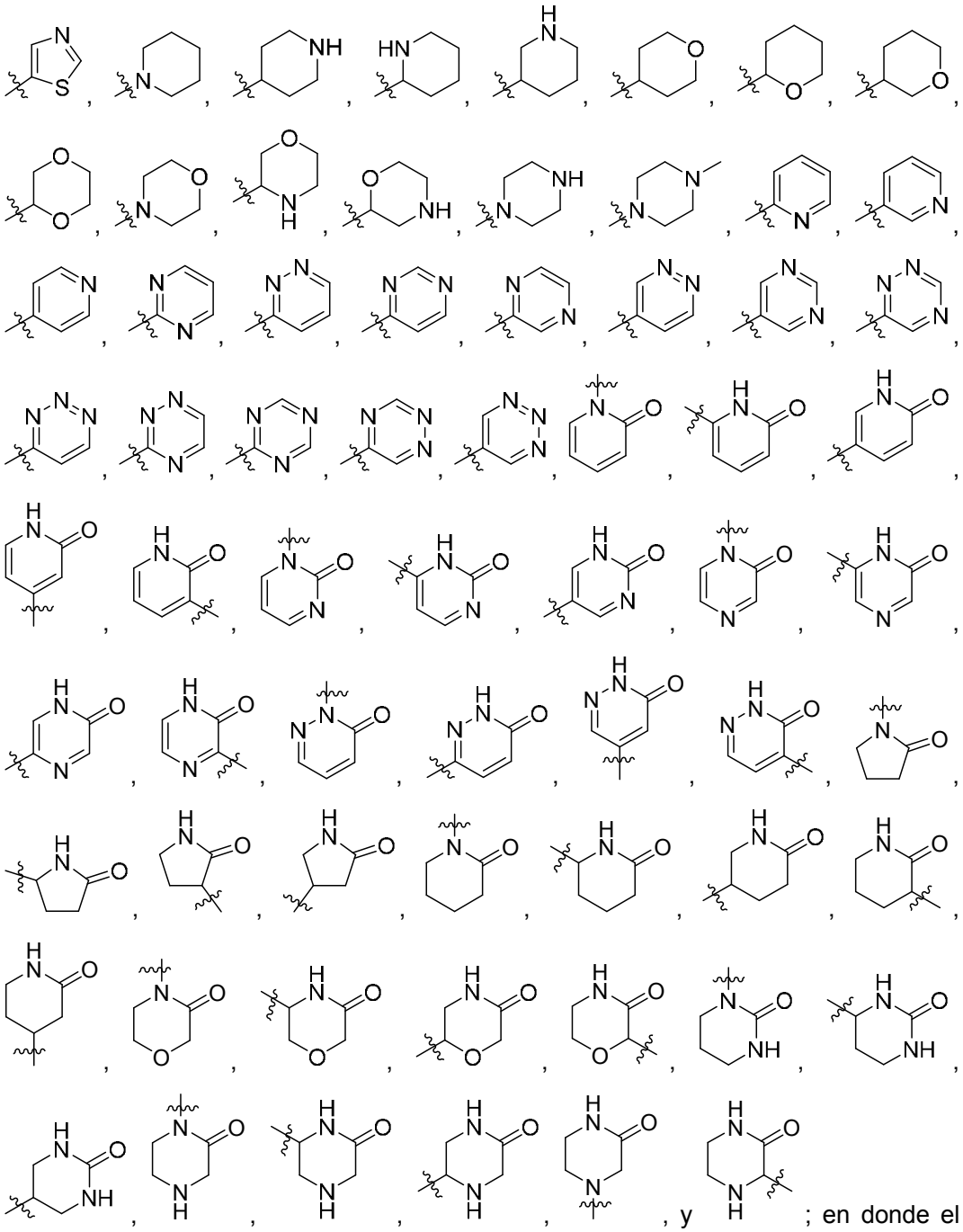
En otras modalidades, R_4 es $(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COR_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}R_c$, $(CR_6R_7)_{n4}COOR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}NR_c(C=O)R_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n4}OR_c$, $(CR_6R_7)_{n4}SO_2R_c$, o $(CR_6R_7)_{n4}SO_2NR_cR_d$. En algunas modalidades específicas, n_4 es 0. En otras modalidades específicas, n_4 es 1 o 2. En algunas modalidades específicas, R_4 es $(CR_6R_7)_2OR_c$, $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1\text{-}2}R_c$, $COOR_c$, $(CR_6R_7)_{1\text{-}2}NR_c(C=O)R_d$, $(C=O)NR_cR_d$, $(CR_6R_7)_{n4}(C=O)(C=O)NR_cR_d$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1\text{-}2}OR_c$, SO_2R_c, o $SO_2NR_cR_d$. En algunas modalidades específicas, CR_6R_7 es CH_2, CHMe, CMe_2, CHEt, o CEt_2. En algunas modalidades específicas, R_4 es $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OMe$, (C=O)H, (C=O)Me, $(C=O)CH_2OH$, $(C=O)CH_2OMe$, $(C=O)CH(OH)CH_2OH$, $(C=O)CH(OMe)CH_2OH$, $(C=O)CH(OH)CH_2OMe$, (C=O)Et, (C=O)Ph, (C=O)isopropilo, $(C=O)NH_2$, (C=O)NHMe, $(C=O)NMe_2$, $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NHMe$, $(C=O)(C=O)NMe_2$, (C=O)OMe, SO_2Me, SO_2Et, SO_2CH_2OH, SO_2CH_2OMe, SO_2NH_2, SO_2NHMe, o SO_2NMe_2. En otras modalidades, R_4 es $(C=O)CH(OH)CH_2OH$, $(C=O)CH(OMe)CH_2OH$, o $(C=O)CH(OH)CH_2OMe$.

En otras modalidades, R_4 es $(C=O)R_c$, $(C=O)(CR_6R_7)_{1\text{-}2}R_c$,

$(C=O)(CR_6R_7)_{1-2}OR_c$, o SO_2R_c; y en donde R_c se selecciona a partir del grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, OR_8 y $N(R_8)_2$, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, espiroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, y -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido.

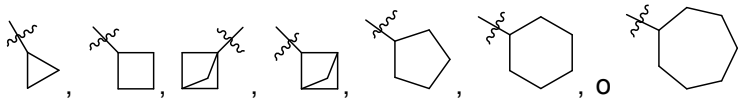
En algunas modalidades, R_c o R_d es H, Me, Et,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

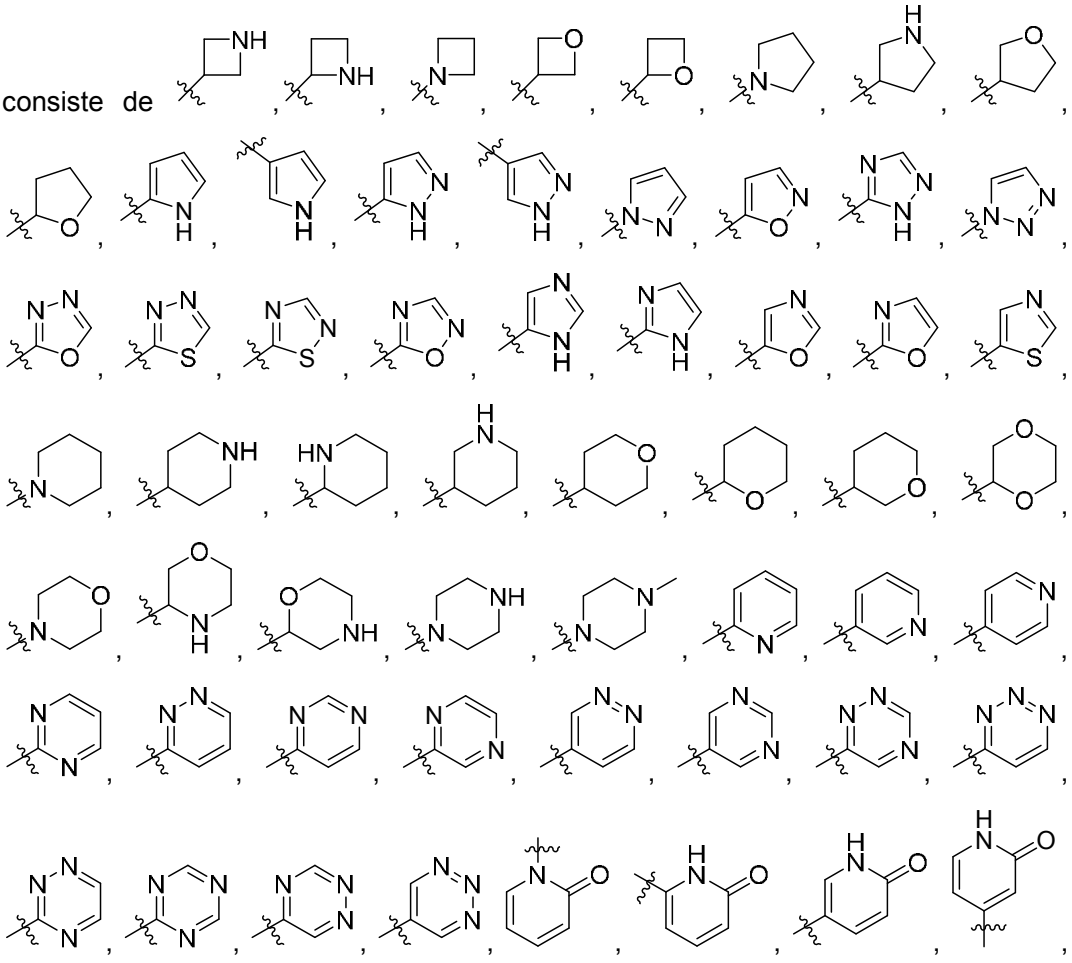
En algunas modalidades, R_c es un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

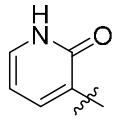
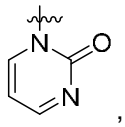
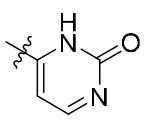
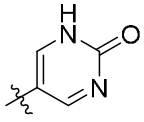
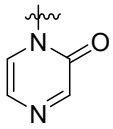
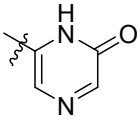
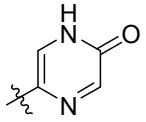
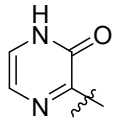
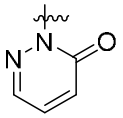
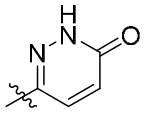
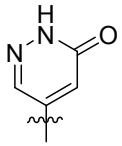
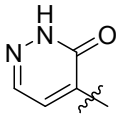
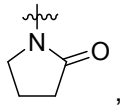
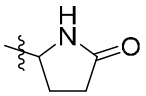
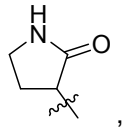
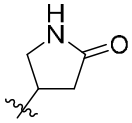
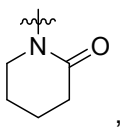
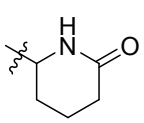
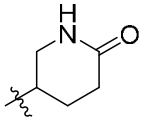
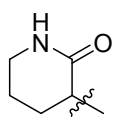
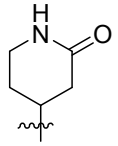
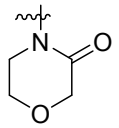
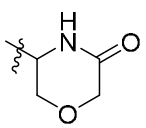
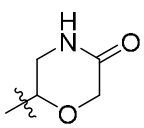
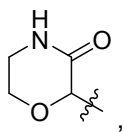
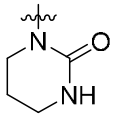
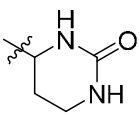
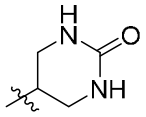
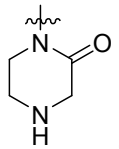
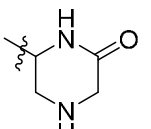
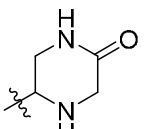
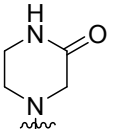
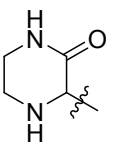


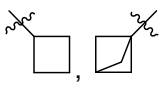
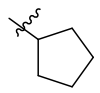
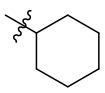
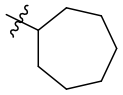
; en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

En algunas modalidades, R_c es cicloalquilo, espiroalquilo, o bicicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno

seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite. En otras modalidades, R_c es  , cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

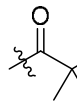
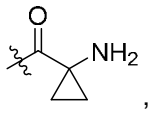
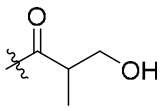
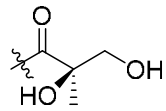
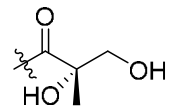
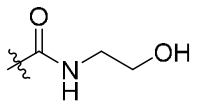
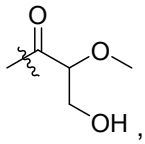
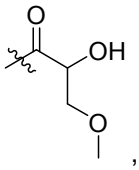
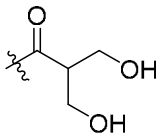
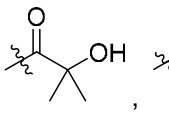
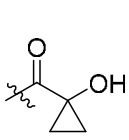
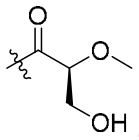
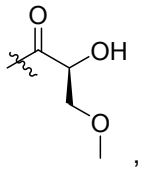
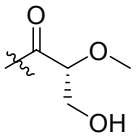
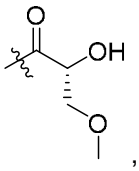
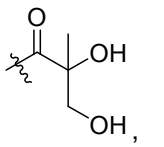
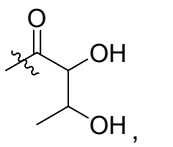
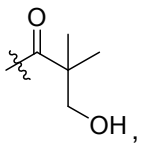
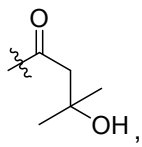
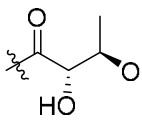
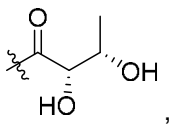
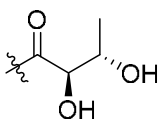
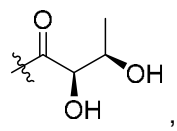
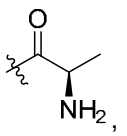
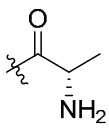
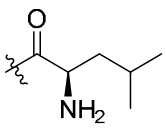
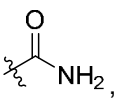
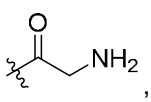
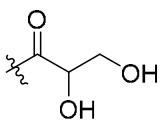
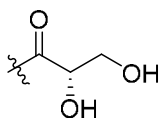
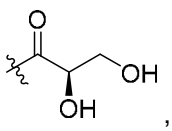
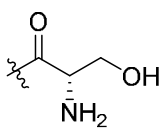
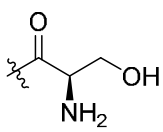
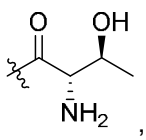
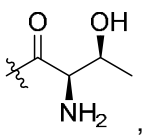
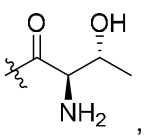
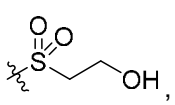
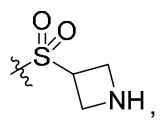
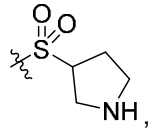
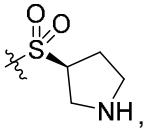
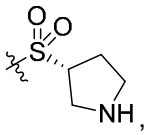
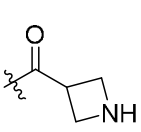
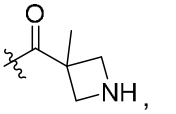
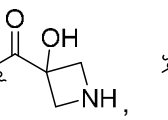
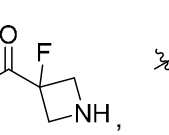
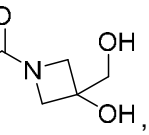
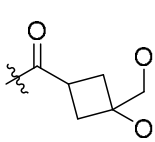
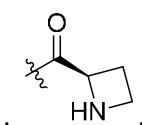
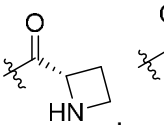
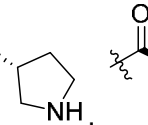
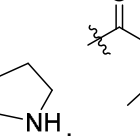
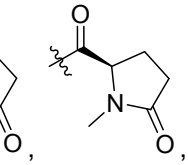
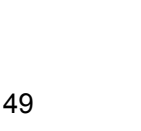
En todavía otras modalidades, R_4 es heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades específicas, R_4 es un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de 

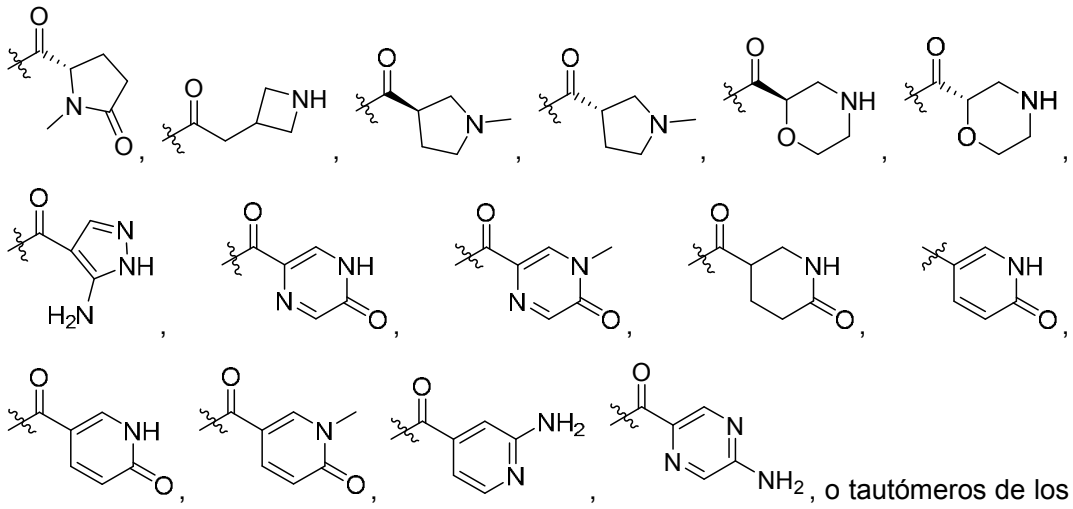
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  , , , ,
, , , ,  , y ; en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

En todavía otras modalidades, R_4 es cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, -$(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite. En otras modalidades, R_4 es  ,  ,  ,
 ,  , o  cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, -$(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En algunas modalidades, R_8 es H o alquilo. En otras modalidades, R_8 es heterociclo opcionalmente sustituido. En todavía otras modalidades, los dos grupos R_8 en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo

opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S.

En algunas modalidades específicas, R_4 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , ,  , , , , , , , , .


, o tautómeros de los mismos.

En algunas modalidades, R_5 es H, alquilo, o cicloalquilo. En algunas modalidades específicas, R_5 es H. En otras modalidades específicas, R_5 es Me, Et, Pr, *iso*-Pr, Bu, *iso*-Bu, *sec*-Bu, o *terc*-Bu. En otras modalidades específicas, R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En otras modalidades específicas, R_5 es oxo.

En otras modalidades, dos grupos R_5 tomados en conjunto con el(los) átomo(s) de carbono a los que están conectados para formar un carbociclo saturado opcionalmente sustituido de 3-7 miembros. En todavía otras modalidades, dos grupos R_5 están conectados a diferentes átomos de carbono en el anillo y tomados en conjunto forman un enlace o una cadena alquilo que contiene 1-3 carbonos.

En algunas modalidades, cada aparición de R_6 y R_7 son independientemente H o alquilo. En algunas modalidades específicas, CR_6R_7 es CH_2, CHMe, CMe_2, CHEt, o CEt_2. En algunas modalidades específicas, CR_6R_7 es CH_2.

En algunas modalidades, R_9 es H, alquilo, o halógeno. En otras modalidades, R_9 es $(CR_6R_7)_{n4}OR_b$. En algunas modalidades específicas, R_9 es H, F, u OH.

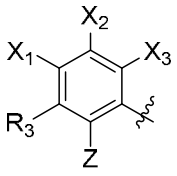
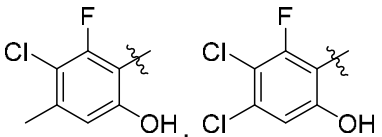
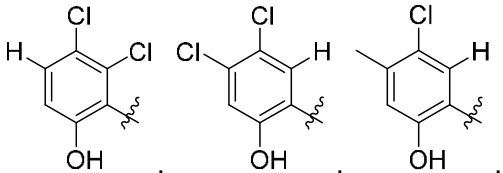
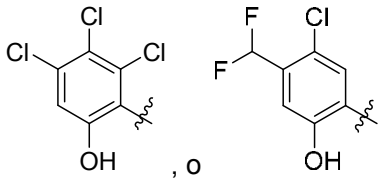
En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, Z puede ser OR_a, NR_aR_b, o $NR_b(C=O)R_a$. En algunas modalidades, Z es OH, OMe, NH_2, NHMe, o NMe_2. En algunas modalidades, Z es OH.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_1 puede ser H, halógeno, alquilo o alquilo fluorado. En algunas modalidades, X_1 es cicloalquilo o cicloalquenilo. En algunas modalidades, X_1 es H, F, Cl, Br, Me, CF_3, o

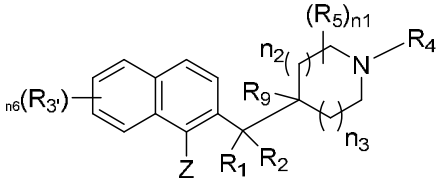
CF_2Cl. En algunas modalidades, X_1 es H, F, o Cl. En algunas modalidades, X_1 es Me o Cl.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_2 puede ser H, halógeno, alquilo o alquilo fluorado. En algunas modalidades, X_2 es H, F, Cl, Br, Me, CF_3, o CF_2Cl. En algunas modalidades, X_2 es Cl o Br. En algunas modalidades, X_2 es Cl.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, X_3 es H, F, Cl, Br, alquilo fluorado, o alquilo. En algunas modalidades, X_3 es H, F, Cl, o CF_3.

En algunas modalidades, la porción estructural  tiene la estructura de    , o , cada una de las cuales es sustituida por R_3.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I tiene una estructura de Fórmula II,

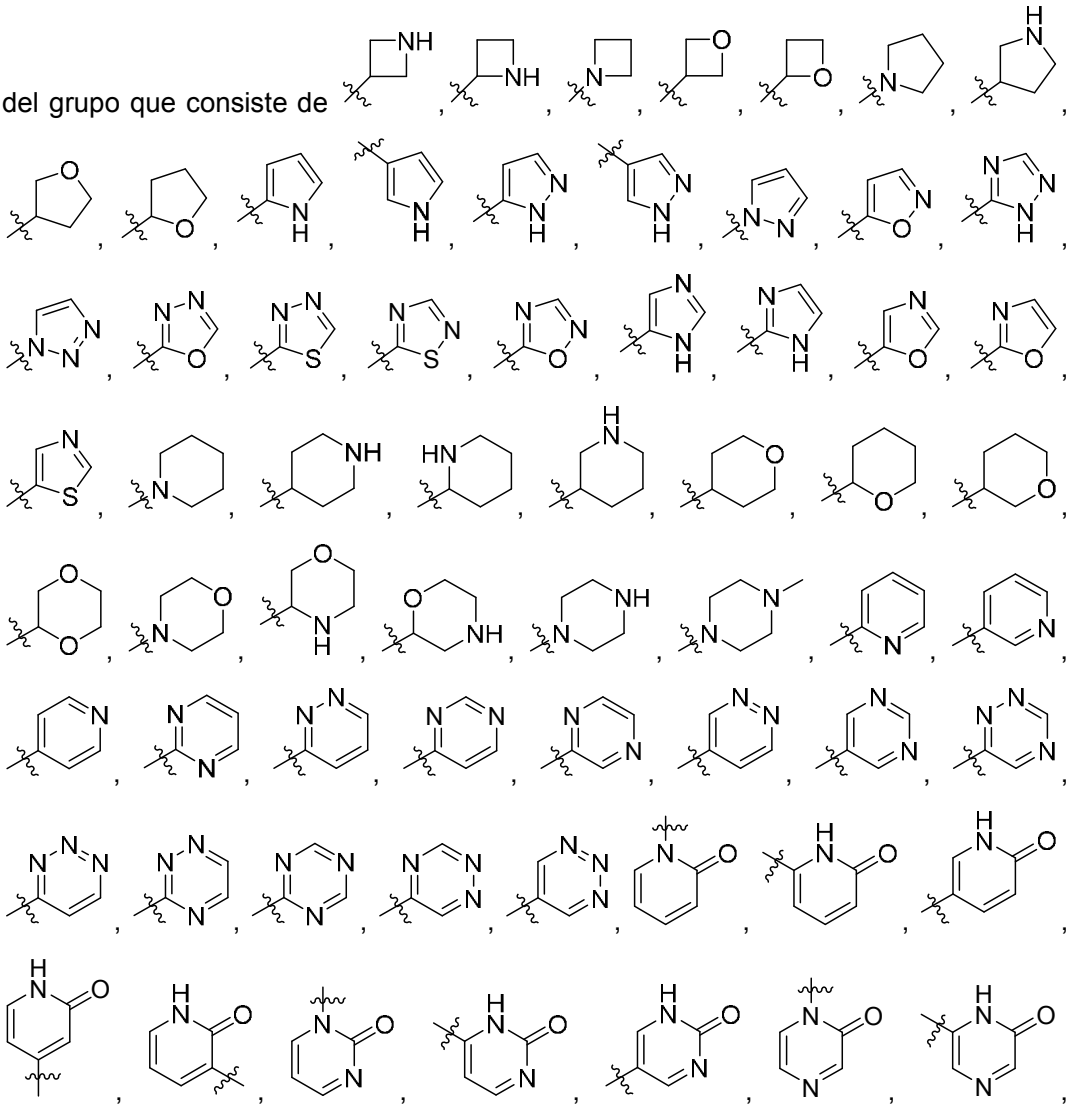


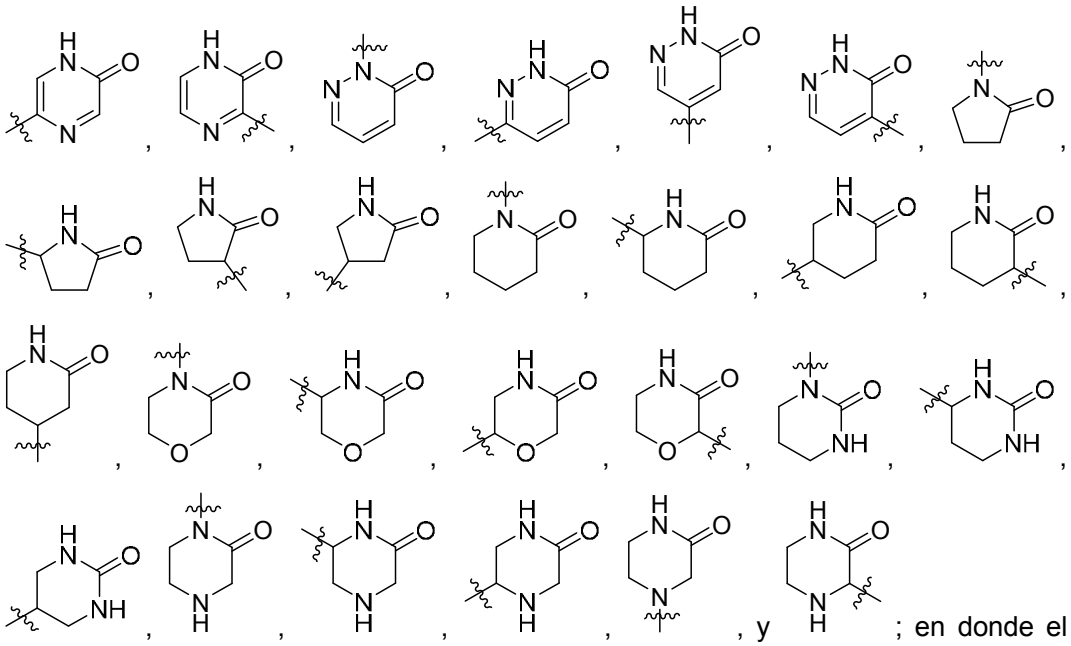
II' ;

en donde n_6 es un entero de 0-2; cada aparición de $R_{3'}$ es independientemente H, halógeno, o alquilo; y los otros sustituyentes son como se definen en el presente documento. En algunas modalidades, al menos una aparición de $R_{3'}$ es H o alquilo. Ejemplos no limitantes de alquilo incluyen Me, Et, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo. En otras modalidades, al menos una

aparición de $R_{3'}$ es halógeno. En algunas modalidades, n_6 es 0. En algunas modalidades, n_6 es 1. En algunas modalidades, n_6 es 2.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, R_3 es H, halógeno, o alquilo. En algunas modalidades, R_3 es H. En otras modalidades, R_3 es alquilo tal como Me, Et, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo o *sec*-butilo. En todavía otras modalidades, R_3 es F, Cl o Br.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_8 es H, alquilo, o heterociclo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R_8 es H, Me, Et, Pr, Bu, o un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de 



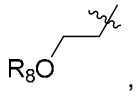
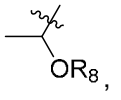
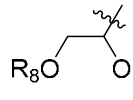
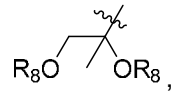
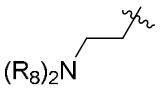
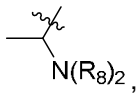
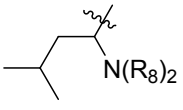
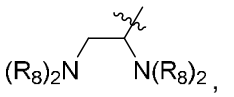
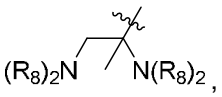
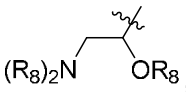
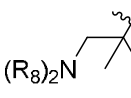
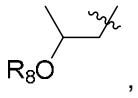
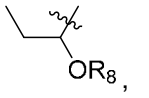
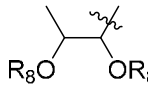
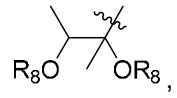
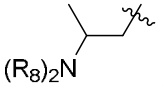
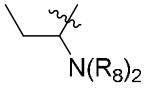
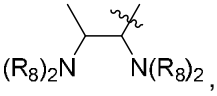
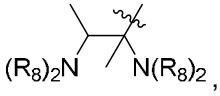
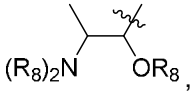
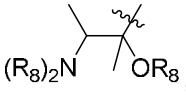
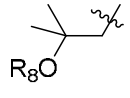
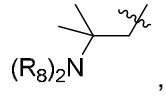
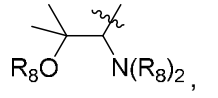
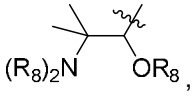
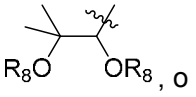
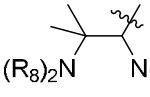
; en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

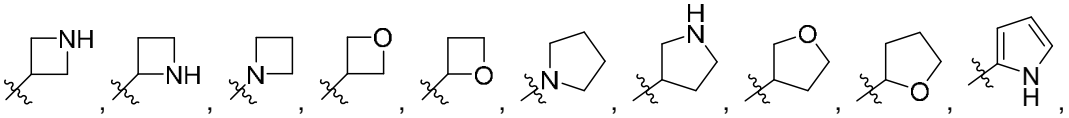
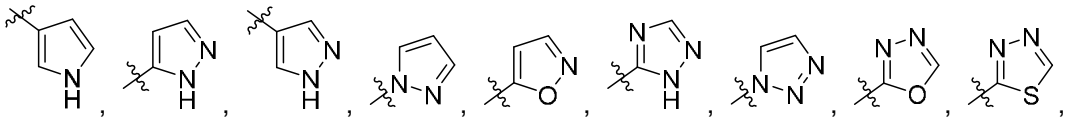
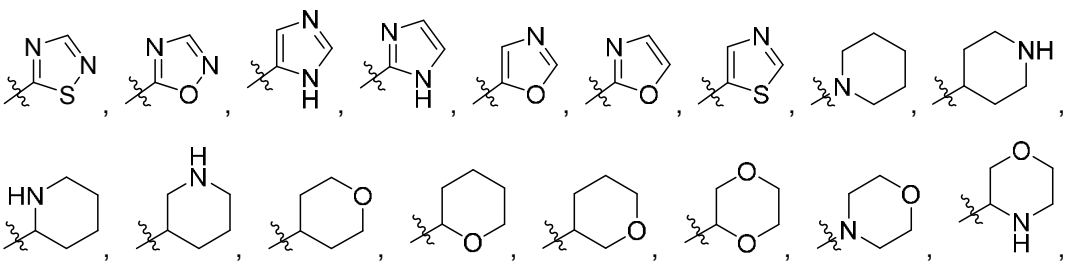
En otras modalidades, los dos grupos R_8 en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S.

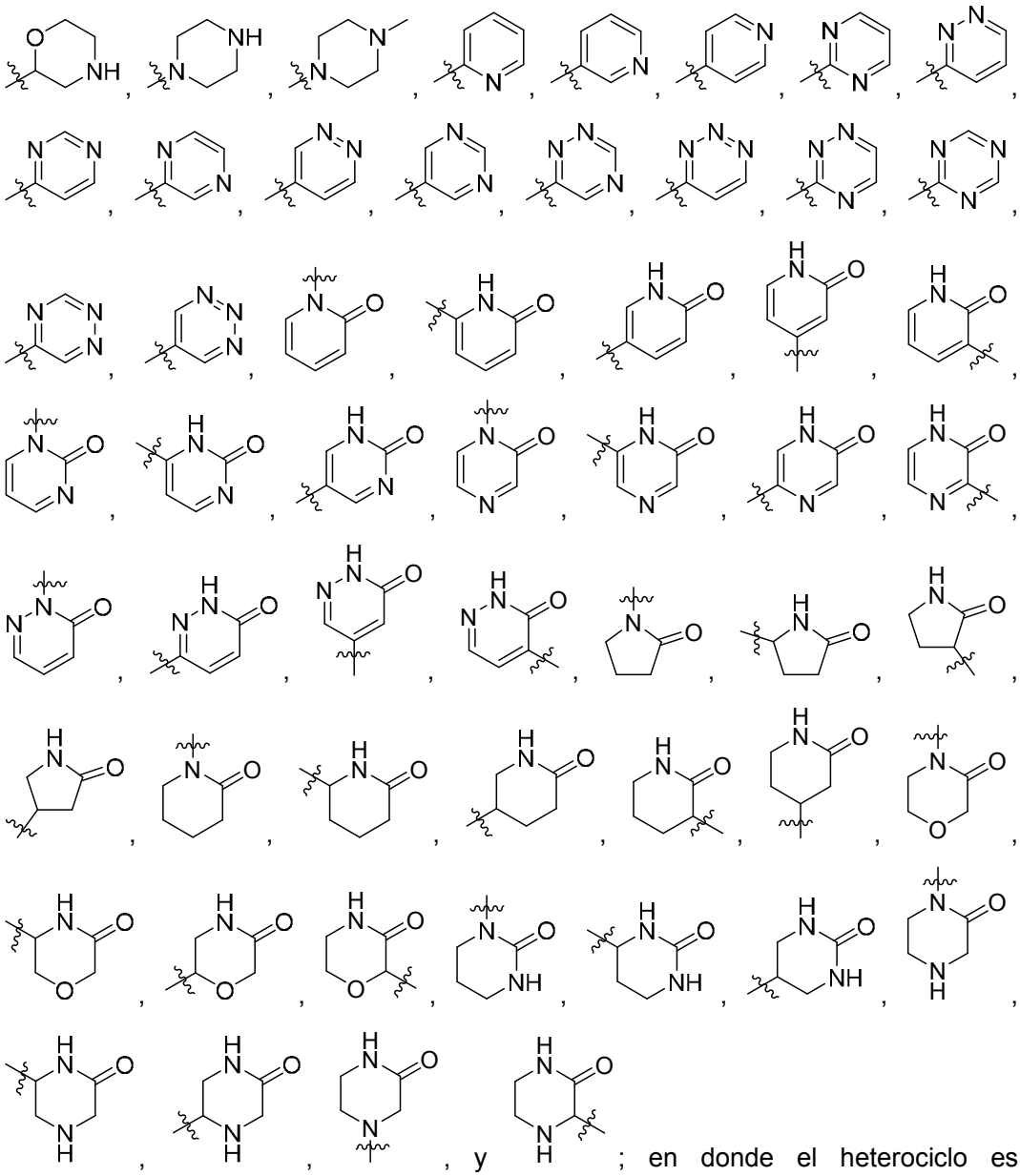
En algunas modalidades, n_1 es 0, 1, 2, o 3. En algunas modalidades específicas, n_1 es 0 o 1. En algunas modalidades, n_4 es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, n_4 es 0 o 1. En algunas modalidades específicas, n_4 es 0.

En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de halógeno, OR_8 y $N(R_8)_2$, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, bicicloalquilo opcionalmente sustituido, espiroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo saturado opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-arilo opcionalmente sustituido, -alquil-heteroarilo opcionalmente sustituido, -alquil-heterociclo opcionalmente sustituido, -alquil-cicloalquilo opcionalmente sustituido, o -cicloalquil-alquilo opcionalmente sustituido.

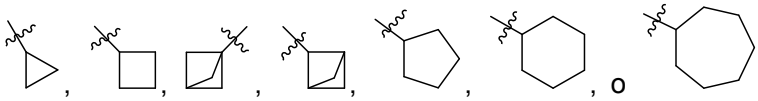
En algunas modalidades, R_c y R_d en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están contectados forman un heterociclo opcionalmente sustituido que comprende el átomo de nitrógeno y 0-3 heteroátomos adicionales cada uno seleccionado a partir del grupo que consiste de N, O, y S.

En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente H, Me, Et,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , o .

En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente un heterociclo seleccionado a partir del grupo que consiste de  ,  , 


; en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, cicloalquilo, alquilo fluorado, cicloalquilo fluorado, halógeno, OH, NH_2, oxo, o (C=O)alquiloC_{1-4} donde la valencia lo permite.

En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente cicloalquilo, espiroalquilo, o bicicloalquilo cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En algunas modalidades específicas, al menos una aparición de R_c o R_d es independientemente  , cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de alquilo, halógeno, CN, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, y oxo donde la valencia lo permite.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es seleccionado a partir de un grupo que consiste de compuestos 1-338 como se muestra en la Tabla 1 abajo.

Abreviaturas

ACN Acetonitrilo

9-BBN 9-Borabiciclo[3.3.1]nonano

BOP Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dietilamino)fosfonio

BOPCl Cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

CDI Carbonildiimidazol

DAST Trifluoruro de dietilaminoazufre

DCE 1,2-Dicloroetano

DCM Diclorometano

DEAD Azodicarboxilato dietílico

DIBAL-H o DIBAL Hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA o DIEA Diisopropiletilamina

DMAP 4-Dimetilaminopiridina

DMF Dimetil formamida

DMSO Dimetil sulfóxido

EA Acetato de etilo

EDCI 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HATU Hexafluorofsfato de N-[(dimetilamino)(3H-1,2,3-triazolelo(4,4-b)piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio

HBTU Hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOBT o HOBt 1-Hidroxibenzotriazol

LDA Diisopropilamida de litio

NBS *N*-bromosuccinimida

NCS *N*-clorosuccinimida

NIS *N*-yodosuccinimida

NMP *N*-Metilpirrolidona

PCC Clorocromato de piridinio

PDC Dicromato de piridinio

PE Éter de petróleo

PyBOP Hexafluorofosfato de 1H-Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio

SEM [2-(Trimetilsilil)etoxi]metil acetal

TEA Trietilamina

TEMPO 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi

TFA o TFAA Ácido trifluoroacético

THF Tetrahidrofurano

TMS Trimetilsililo

TsOH Ácido p-Toluensulfónico

Métodos de Preparación

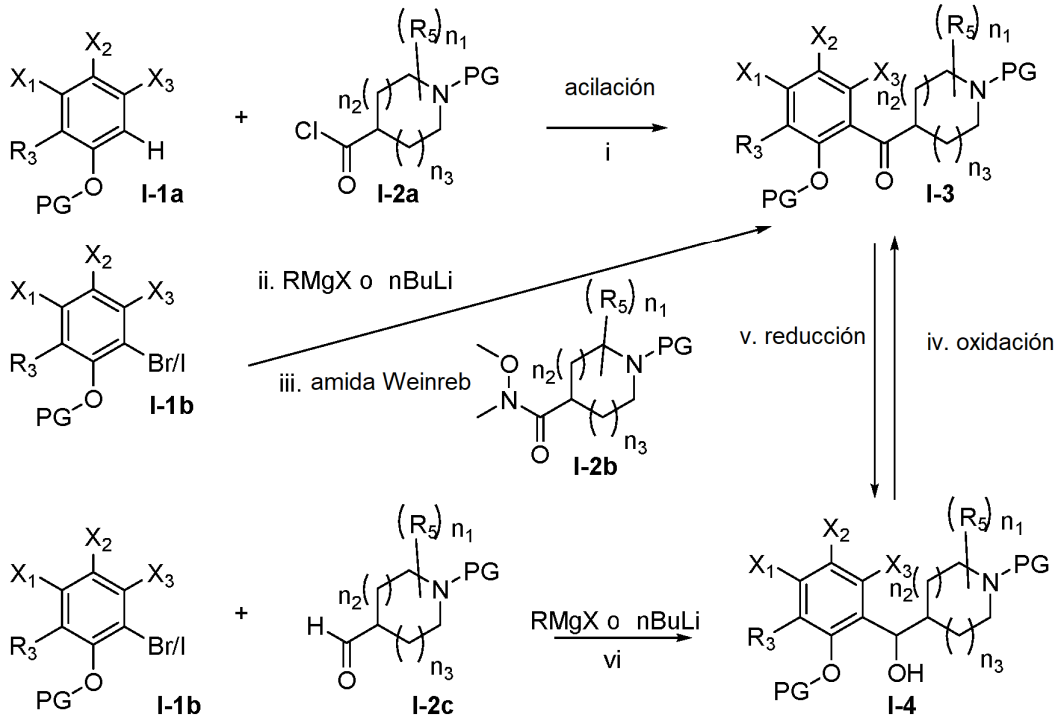
A continuación se presentan esquemas de reacción sintéticos generales para la manufacturación de compuestos de la presente invención. Estos esquemas de reacción son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para manufacturar los compuestos descritos en el presente documento. Los diferentes métodos serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas de la síntesis se pueden realizar en una secuencia alternativa para dar el compuesto o compuestos deseados. Las siguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida y compuestos descritos en este documento.

Los Esquemas de reacción 1-9 abajo describen rutas sintéticas las cuales pueden ser usadas para la síntesis de los compuestos de la presente invención, *por ejemplo,* los compuestos que tienen una estructura de Fórmula I o precursores de los mismos. Varias modificaciones a estos métodos pueden estar contempladas por aquellos expertos en la técnica para lograr resultados similares a aquellos de las invenciones dadas abajo. En las modalidades siguientes, la ruta sintética se describe usando los compuestos I-4, I-6, I-4a, I-6a, I-7, I-7b, I-10, I-10a, y I-13 como ejemplos. Otros compuestos de Fórmula I pueden ser preparados usando

métodos similares a aquellos descritos en los Esquemas de reacción 1-9 o usando métodos conocidos en la técnica. La ruta sintética general descrita en los Esquemas de reacción 1-9 y ejemplos descritos en la sección de Ejemplo abajo, ilustran métodos usados para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento.

Como se muestra en el Esquema de reacción 1, el compuesto I-4 puede ser preparado a partir del compuesto I-1a o I-1b.

Esquema de reacción 1

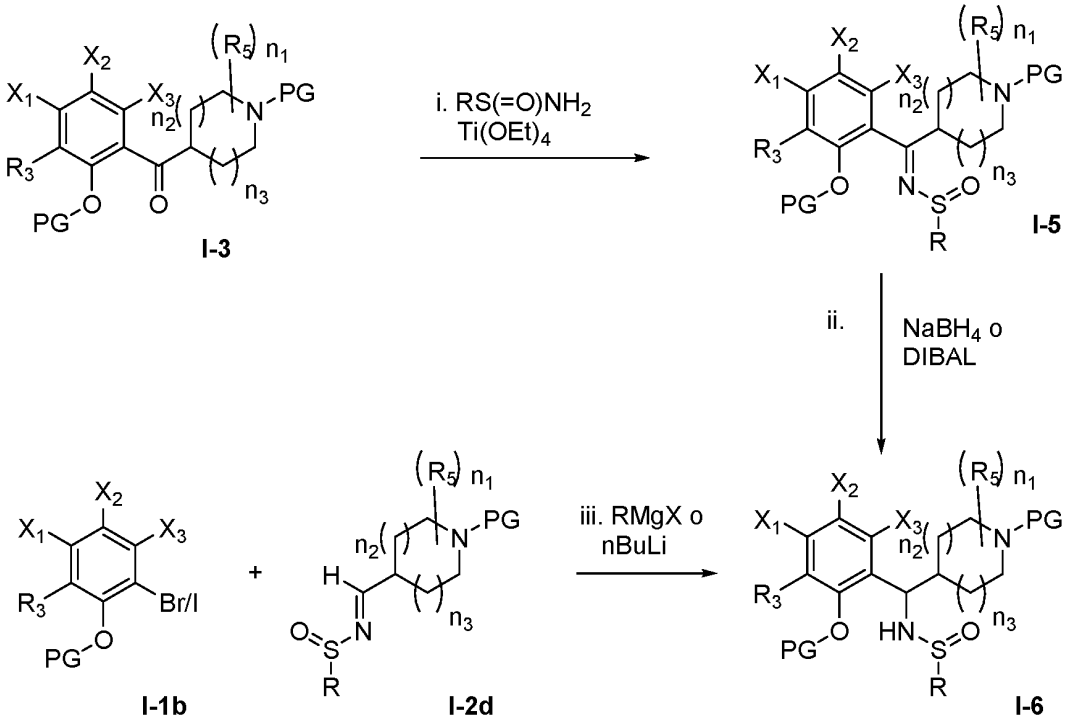


El compuesto I-1a, I-1b, I-2a, I-2b, y I-2c puede ser preparado por cualquier método conocido en la técnica. Como se muestra en el Esquema de reacción 1, "Br/I" se refiere a un sustituyente Br o I y PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes de los grupos protectores incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros sustituyentes se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción 1, etapa i, la cetona intermediaria I-3 puede ser sintetizada por reacción Friedel-Crafts de un fenol protegido I-1a con un cloruro de ácido adecuadamente protegido I-2a en la presencia de un ácido Lewis. Ejemplos no limitantes del ácido

Lewis incluyen cloruro de aluminio III. Alternativamente, el bromuro o yoduro de alilo I-1b es convertido al reactivo Grignard correspondiente, *por ejemplo,* por tratamiento con cloruro de isopropil magnesio (R es isopropilo), o al reactivo de aril litio correspondiente por tratamiento con butil litio (Etapa ii). El reactivo organometálico resultante reacciona con la amida de Weinreb I-2b para formar la cetona I-3. La cetona I-3 puede ser reducida usando un agente reductor adecuado para proporcionar el alcohol I-4 (Etapa v). Ejemplos no limitantes de agentes reductores adecuados incluyen $NaBH_4$. Todavía alternativamente, bromuro o yoduro de arilo I-1b es convertido al reactivo Grignard correspondiente, *por ejemplo,* por tratamiento con cloruro de isopropil magnesio (R es isopropilo), o al reactivo de aril litio correspondiente por tratamiento con butil litio y el reactivo organometálico resultante reacciona con aldehído I-2c para dar el alcohol bencílico I-4 (Etapa vi). El alcohol bencílico I-4 puede ser oxidado a la cetona I-3 usando un agente de oxidación, *por ejemplo,* periodinano Dess-Martin. Los grupos protectores en el compuesto I-4 pueden entonces ser removidos selectivamente, y el compuesto resultante con grupos OH de fenol y/o NH libres puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Como se muestra en el Esquema de reacción 2, el compuesto I-6 puede ser preparado a partir del compuesto I-1b, I-2d o I-3.

Esquema de reacción 2

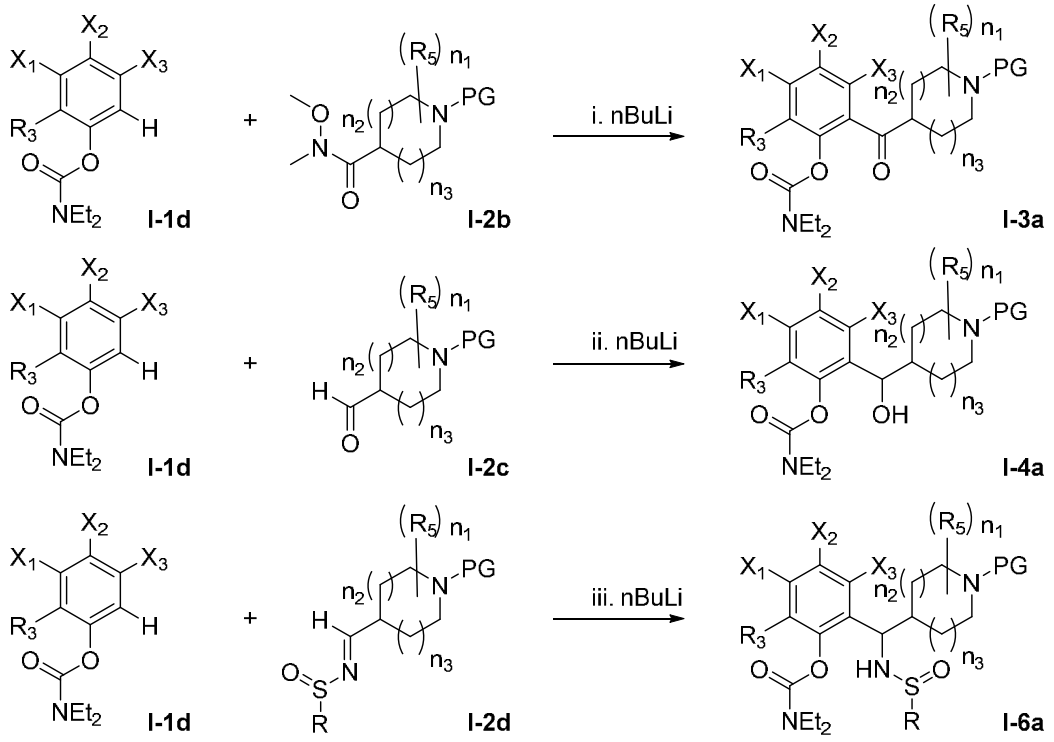


Los compuestos I-1b y I-2d pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica. El compuesto I-3 puede ser preparado por el método mostrado en el Esquema de reacción 1. Como se muestra en el Esquema de reacción 2, "Br/I" se refiere a un sustituyente Br o I y PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes del grupo protector incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros sustituyentes se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción 2, etapa i, los compuestos que tienen la Fórmula I donde R_1 incluyen un grupo amino (*por ejemplo,* el compuesto I-6) se pueden obtener a partir de la cetona I-3 formando la sulfinil imina I-5 por calentamiento de la cetona I-3 con una alquil sulfinimida por ejemplo *t*-butil sulfinimida (*es decir,* R es alquilo tal como *t*-butilo) en la presencia de un ácido Lewis (*por ejemplo,* tetraetóxido de titanio). La reducción de la sulfinil imina I-5 con agente reductor, *por ejemplo,* borohidruro de sodio o hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL), proporciona la sulfinimida I-6 (Etapa ii). El enantiómero único del compuesto I-6 puede ser preparado por métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, como

se muestra en la Etapa iii, el compuesto I-6 puede ser sintetizado formando el reactivo de Grignard u organolitio a partir de I-1b y haciendo reaccionar el reactivo de Grignard u organolitio formado con sulfinil imina I-2d (preparado a partir de I-2c en el Esquema de reacción 1 usando métodos conocidos en la técnica) para dar I-6 directamente. Los grupos protectores en el compuesto I-6 pueden entonces ser removidos selectivamente, y el compuesto resultante con grupos OH de fenol y/o NH libres puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Como se muestra en el Esquema de reacción 3, los compuestos I-3a, I-4a, y I-6a pueden ser preparados a partir de los compuestos I-1d y I-2b, I-1d y I-2c, y I-1d y I-2d, respectivamente.

Esquema de reacción 3

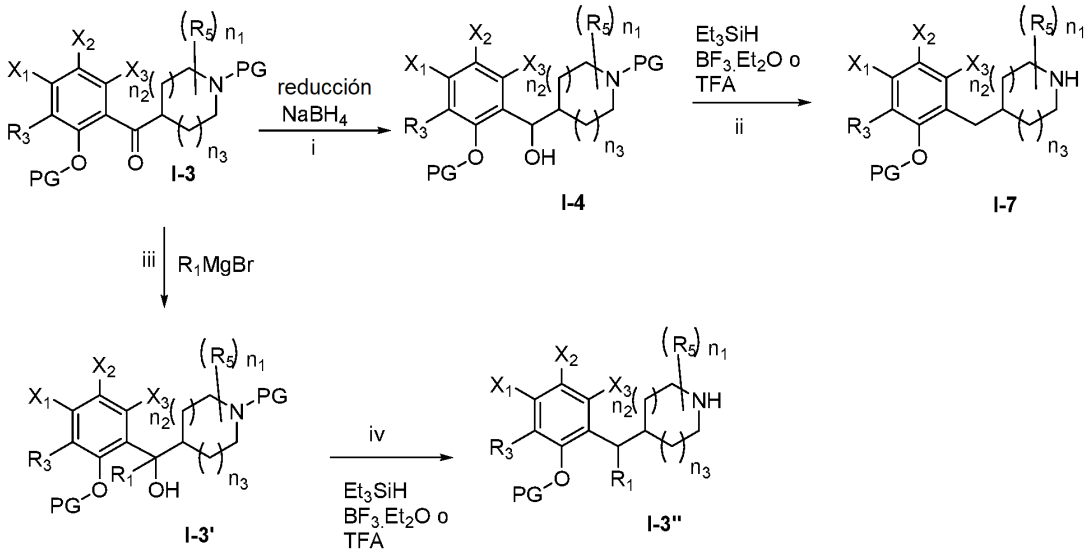


Los compuestos I-1d, I-2b, I-2c, y I-2d pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica. Como se muestra en el Esquema de reacción 3, PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes del grupo protector incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros sustituyentes se definen en el presente documento.

Como se muestra en el Esquema de reacción 3, Etapa i, ii, o iii, un fenol adecuadamente protegido tal como el carbamato de dietilo I-1d puede ser activado por litiación orto al carbamato y hacerlos reaccionar con una amida de Weinreb I-2b (Etapa i), aldehído I-2c (Etapa ii) o una sulfinil imina I-2d (Etapa iii) como se muestra en el Esquema de reacción 3. Los grupos protectores en los compuestos I-4a y I-6a pueden entonces ser removidos selectivamente, y el compuesto resultante con grupos OH de fenol y/o NH libres puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica. La cetona I-3a puede ser reducida usando un agente reductor adecuado (*por ejemplo,* $NaBH_4$) para proporcionar el alcohol correspondiente (no mostrado). Los grupos protectores de alcohol resultante pueden entonces ser removidos selectivamente y el compuesto resultante con grupos OH de fenol y/o NH libres puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Como se muestra en el Esquema de reacción 4, los compuestos I-4, I-3'', y I-7 pueden ser preparados a partir del compuesto I-3.

Esquema de reacción 4

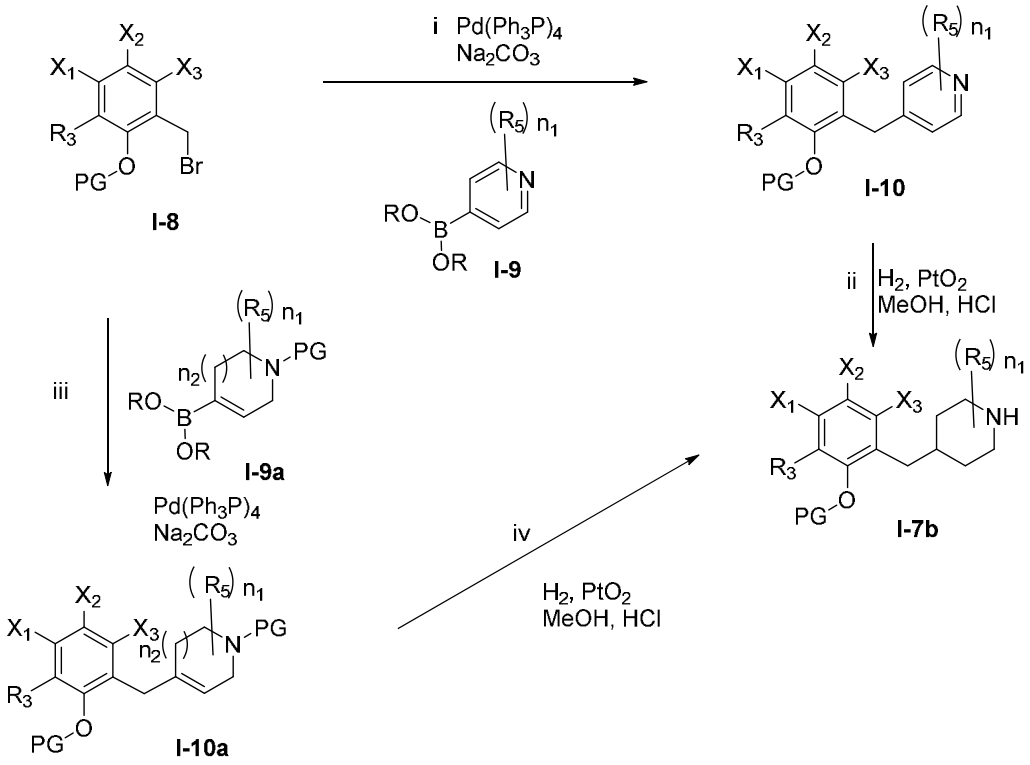


El compuesto I-3 puede ser preparado por el método mostrado en el Esquema de reacción 1. Como se muestra en el Esquema de reacción 4, PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes del grupo protector incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros

sustituyentes se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción 4, para los compuestos de Fórmula I donde $R_1 = R_2 = H$ (*por ejemplo,* el compuesto I-7), la cetona I-3 es reducida al alcohol I-4 con un agente reductor (*por ejemplo,* borohidruro de sodio; Etapa i). El alcohol I-4 es entonces reducido con un silano tal como trietil silano en la presencia de un ácido Lewis tal como eterato trifluoruro de boro o un ácido tal como ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto I-7 (Etapa ii). Donde el grupo protector de nitrógeno es Boc, el grupo protector de nitrógeno es removido bajo estas condiciones para dar la bencil amina cíclica I-7. Para los compuestos donde R_1 es alquilo, la cetona I-3 es tratada con el reactivo de alquil-Grignard apropiado (*por ejemplo,* R_1MeBr) para proporcionar el alcohol I-3' (Etapa iii). Como se muestra en el Esquema de reacción 4, Etapa iv, el alcohol I-3' puede ser reducido con trietil silano usando procedimientos similares a aquellos usados en la Etapa ii para remover el grupo OH para proporcionar el compuesto I-3'' (donde el grupo protector de nitrógeno es Boc, el grupo protector de nitrógeno es removido bajo estas condiciones). Los grupos protectores en los compuestos I-3'' y I-7 pueden entonces ser removidos selectivamente, y los compuestos resultantes del grupo OH de fenol libre pueden ser opcionalmente convertidos a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Como se muestra en el Esquema de reacción 5, el compuesto I-7b puede ser preparado a partir del compuesto I-8 y I-9.

Esquema de reacción 5

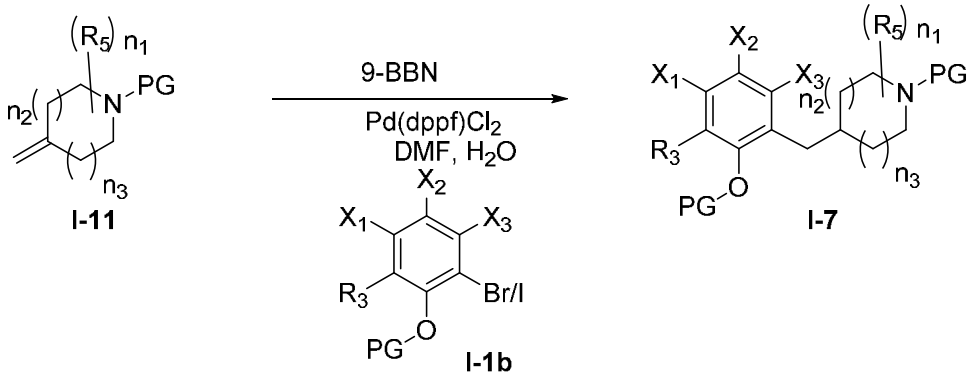


Los compuestos I-8, I-9a, y I-9 pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica. Como se muestra en el Esquema de reacción 5, PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes del grupo protector incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros sustituyentes se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción 5, otra ruta para preparar el compuesto de Fórmula I donde R_1 = R_2 = H y n_2 = n_3 = 1 es hacer reaccionar un bromuro de bencilo I-8 con un ácido piperidin-borónico o éster de boronato I-9 (R es H o alquilo) con un catalizador de paladio por ejemplo tetraquis trifenilfosfina paladio para dar bencilpiridina I-10 (Etapa i). La reducción de la piridina I-10 por un agente reductor (*por ejemplo,* hidrógeno sobre óxido de platino en la presencia de ácido (*por ejemplo,* HCl)) proporciona bencilpiperidina I-7b. Alternativamente, un vinilboronato I-9a puede ser usado siguiendo etapas similares (Etapas iii y iv) para proporcionar el compuesto I-7b. Una base tal como Na_2CO_3 puede ser usada en las Etapas I y iii. El grupo protector en el compuesto I-7b pueden entonces ser removido selectivamente, y el compuesto

resultante con grupos OH de fenil y NH libre puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Como se muestra en el Esquema de reacción 6, el compuesto I-7 puede ser preparado a partir del compuesto I-1b y I-11.

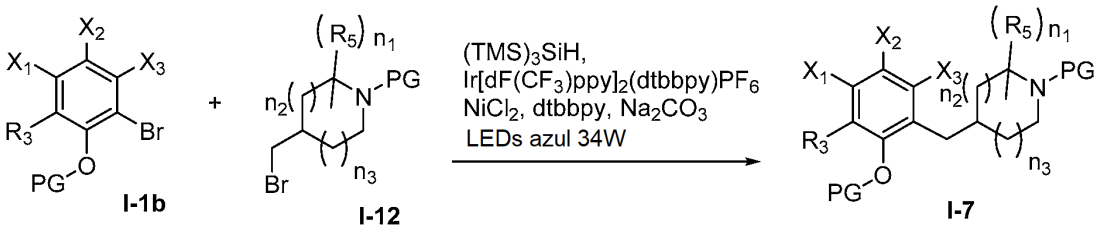
Esquema de reacción 6



Los compuestos I-11 y I-1b pueden ser preparado por cualquier método conocido en la técnica. Como se muestra en el Esquema de reacción 6, PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes del grupo protector incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros sustituyentes se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción 6, otra ruta para preparar el compuesto de Fórmula I donde $R_1 = R_2 = H$ es hidroboración de un alquenilamina cíclica exocíclica I-8 y acoplamiento del boronato resultante con un bromo o yodo fenol I-1b usando un catalizador de paladio (*por ejemplo,* $Pd(dppf)Cl_2$). Los grupos protectores en el compuesto I-7 pueden entonces ser removidos selectivamente, y el compuesto resultante con grupos OH de fenol y/o NH libres puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Como se muestra en el Esquema de reacción 7, el compuesto I-7 también puede ser preparado a partir del compuesto I-1b y I-12.

Esquema de reacción 7

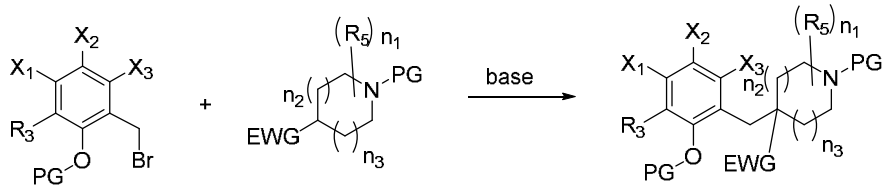


I-1b **I-12** **I-7**

Los compuestos I-12 y I-1b pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica. Como se muestra en el Esquema de reacción 7, PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes de los grupos protectores incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros sustituyentes se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción 7, otra ruta para preparar el compuesto de Fórmula I donde $R_1 = R_2 = H$ es reacción fotoredox de bromofenol I-1b y una bromometilamina cíclica I-12 usando tris trimetilsilil silano, una combinación de iridio y catalizador de níquel (*por ejemplo,* $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ y $NiCl_2$, respectivamente) bajo irradiación con luz LED azul. Los grupos protectores en el compuesto I-7 pueden entonces ser removidos selectivamente, y el compuesto resultante con grupos OH de fenol y/o NH libres puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Como se muestra en el Esquema de reacción 8, el compuesto I-13 puede ser preparado a partir del compuesto I-8 y I-2d.

Esquema de reacción 8



I-8 **I-2d** **I-13**

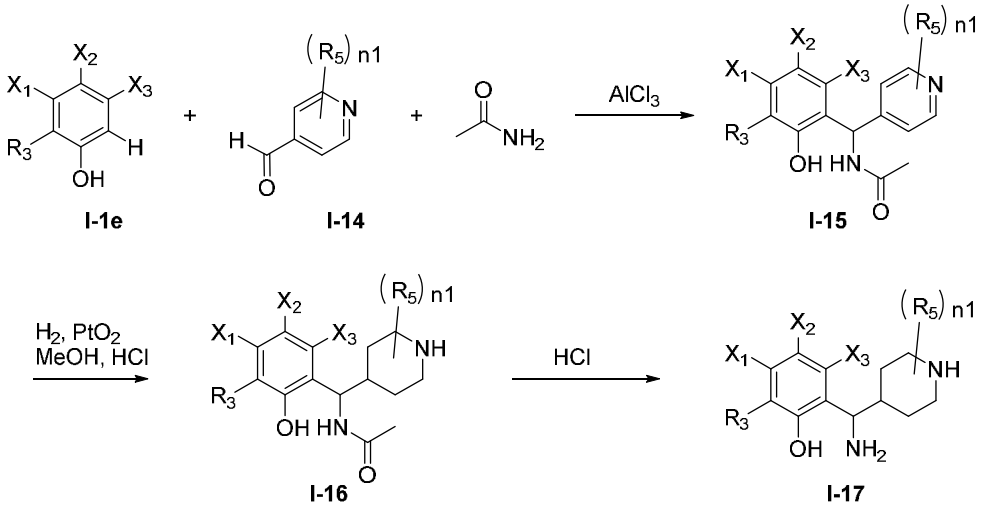
Los compuestos I-8 y I-2d pueden ser preparados por el método conocido en la técnica. Como se muestra en el Esquema de reacción 8, PG se refiere a un grupo protector. Ejemplos no limitantes de los grupos protectores incluyen Me, alilo, Ac, Boc, otro grupo alcoxicarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u otro grupo protector

conocido en la técnica adecuado para uso como grupos protectores para OH o NH_2. Otros sustituyentes se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema de reacción 8, los compuestos de Fórmula I con un sustituyente R_9 se pueden obtener y hacer reaccionar una amina cíclica I-2d que contiene un grupo de electrón atrayente (EWG) tal como un éster o un nitrilo con un bromuro de bencilo I-8 en la presencia de una base tal como hexametildisilazida de sodio para dar el compuesto I-13. Cualquier base adecuada puede ser usada en esta reacción. El grupo de éster o nitrilo (u otro grupo de electrón-atrayente) en el compuesto I-13 puede ser convertido a un rango de productos R_9 como se define en el presente documento por métodos conocidos en la técnica. Los grupos protectores en los compuestos resultantes con los grupos R_9 deseables pueden entonces ser removidos selectivamente, y el compuesto resultante con grupos OH de fenol y/o NH libres puede ser opcionalmente convertido a un compuesto de Fórmula I usando métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula I que tienen otros sustituyentes R_1 y R_2 pueden ser sintetizados a partir de cetona I-3 mediante, por ejemplo, aminación reductiva, la reacción de Wittig seguida por ciclopropanación o hidroboración o de alcohol I-4 por conversión al bromuro correspondiente y desplazamiento del bromuro con un nucleófilo.

Como se muestra en el Esquema de reacción 9, los compuestos de Fórmula (I) donde R_1 es NH_2, n_2=1 y n_3=1 (*por ejemplo,* los compuestos I-16 y I-17) pueden ser preparados a partir del compuesto I-1e y I-14.

Esquema de reacción 9



Los compuestos I-14 y I-1e pueden ser preparados por cualquier método conocido en la técnica. Como se muestra en el Esquema de reacción 9, una reacción de tres componentes de fenol I-1e, piridin aldehído I-14 y acetamida se lleva a cabo calentando opcionalmente todos los tres componentes con tricloruro de aluminio sin solvente para proporcionar acetamida I-15. La hidrogenación sobre óxido de platino reduce la piridina a piperidina I-16, y la hidrólisis del ácido proporciona la amina I-17.

Las reacciones descritas en el Esquema de reacción 1-9 se pueden llevar a cabo en un solvente adecuado. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, metanol, etanol, diclorometano, DMF, THF, MTBE, o tolueno. Las reacciones descritas en los Esquemas de reacción 1-9 pueden ser conducidas bajo atmósfera inerte, *por ejemplo,* bajo nitrógeno o argón, o la reacción se puede llevar a cabo en un tubo sellado. La mezcla de reacción puede ser calentada en un microondas o calentada a una temperatura elevada. Las temperaturas elevadas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 °C o superiores o la temperatura de reflujo/ebullición del solvente usado. La mezcla de reacción puede ser alternativamente enfriada en un baño frío a una temperatura inferior que la temperatura ambiente, *por ejemplo,* 0, -10, -20, -30, -40, -50, -78, o -90 °C. La reacción puede ser desarrollada removiendo el solvente o particionando la fase de solvente orgánico con una o más fases acuosas cada una que contiene opcionalmente NaCl, $NaHCO_3$, o NH_4Cl. El solvente en la fase orgánica puede ser removido por evaporación a vacío reducida y el residuo resultante puede ser purificado usando una columna de gel de sílice o HPLC.

Composiciones Farmacéuticas

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos como se describe en el presente documento o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de los compuestos de Fórmula I como se describe en el presente documento y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, la composición está en forma de hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable. La composición se puede administrar al

sujeto por cualquier ruta de administración adecuada, que incluye sin limitación, oral y parenteral.

La frase “portador farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, como un rellenador líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, involucrado en llevar o transportar el agente farmacéutico en cuestión desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; glicoles, tales como butilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones amortiguadoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. El término “portador” denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden mezclarse con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de manera que no haya interacción que perjudique sustancialmente la eficiencia farmacéutica deseada.

Como se establece anteriormente, ciertas modalidades de los presentes agentes farmacéuticos pueden proporcionarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar separadamente un compuesto de la invención separado en su

forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal de este modo formada. Las sales representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. (*Véase*, por ejemplo, Berge *et al.*, (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.)

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en cuestión incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, *por ejemplo*, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, butiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales también se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (*Véase*, por ejemplo, Berge *et al.*, supra).

Los agentes humectantes, emulsificantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio y copolímero de óxido de polietileno-

óxido de polibutileno, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservadores y antioxidantes también pueden estar presente en las composiciones.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en la forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo la cual puede ser combinada con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del sujeto que es tratado, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo, el cual puede ser combinado con un material portador para producir una forma de dosificación única, en general será tal cantidad del compuesto la cual produce un efecto terapéutico. En general, de 100%, esta cantidad variará desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 99% de ingrediente activo, preferiblemente desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 70%, muy preferiblemente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 30%.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, tabletas, pastillas para chupar (utilizando una base aromatizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólidas de la invención para administración

oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezclan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: rellenadores o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio y glicolato de almidón de sodio; agentes retardantes de la solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y copolímero de óxido de polietileno-óxido de polibutileno; absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; y colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Una tableta se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxibutilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensoactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ser ranuradas o preparadas con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizando, por ejemplo, hidroxibutilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden

esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el o los ingredientes activos solo, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si procede, con uno o varios de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificadores, tales como alcohol etílico, alcohol isobutílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, butilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además, pueden usarse ciclodextrinas, *por ejemplo*, hidroxibutil-β-ciclodextrina, para solubilizar los compuestos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y agentes preservativos.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y

con cualquier conservador, amortiguador, o propulsor el cual puede ser requerido.

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

Los polvos y atomizadores pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los atomizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como propano y butano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando los agentes farmacéuticos en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo de los agentes farmacéuticos de la invención a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüento para los ojos, polvos, soluciones y similares, también están contemplados por estar dentro del alcance de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable retardar la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo

que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño y la forma del cristal. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Una estrategia para las inyecciones de depósito incluye el uso de copolímeros de óxido de polietileno-óxido de polipropileno en los que el vehículo es fluido a temperatura ambiente y se solidifica a temperatura corporal.

Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices de microcápsulas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención son administrados como farmacéuticos, a humanos y animales, pueden ser dados *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1% hasta 99,5% (más preferiblemente, 0,5% hasta 90%) del ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticas se pueden administrar al mismo tiempo, antes o después de una o más terapias o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapias y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede administrar junto con otro agente terapéutico). Ejemplos no limitantes de otro agente terapéutico incluyen agente anticancerígeno biológico y de molécula pequeña, inmunomodulador, inmunosupresor, agente antiinflamatorio, agente antiartritis, corticosteroide, agente antidiarreico, agente anticoagulante y agente antitrombótico.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados

intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, subcutáneamente, tópicamente, oralmente, o por otros medios aceptables. Los compuestos pueden ser usados para tratar condiciones artríticas en mamíferos (*por ejemplo,* humanos, ganado, y animales domésticos), caballos de carreras, pájaros, lagartijas, y cualquier otro organismo, el cual puede tolerar los compuestos.

La invención también proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Asociado opcionalmente con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la manufactura, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

Administración a un Sujeto

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una condición en una especie de mamífero en necesidad del mismo, el método comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de los compuestos de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la condición se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer, un trastorno inmunológico, un trastorno del Sistema Nervioso Central (CNS), un trastorno inflamatorio, un trastorno gastroenterológico, un trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular, y una enfermedad renal.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer del tracto biliar, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervical, coriocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico (estómago), neoplasmas intraepiteliales, leucemias, linfomas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, neuroblastomas, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer renal (riñón), sarcomas, cáncer de piel, cáncer testicular y cáncer de tiroides.

En algunas modalidades, el trastorno inflamatorio es una condición inflamatoria de la piel, artritis, psoriasis, espondilitis, parodontitits, o una neuropatía inflamatoria. En algunas modalidades, el trastorno gastrointestinal es una enfermedad intestinal inflamatoria tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

En algunas modalidades, la enfermedad inmunológica es rechazo al

transplante o una enfermedad autoinmune (*por ejemplo,* artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, o diabetes mellitus Tipo I). En algunas modalidades, el trastorno del Sistema Nervioso Central (CNS) es enfermedad de Alzheimer.

En algunas modalidades, el trastorno metabólico es obesidad o diabetes mellitus Tipo II. En algunas modalidades, el trastorno cardiovascular es una apoplejía isquémica. En algunas modalidades, la enfermedad renal es enfermedad renal crónica, nefritis, o insuficiencia renal crónica.

En algunas modalidades, la especie de mamífero es humana.

En algunas modalidades, la condición se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer, rechazo al transplante, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus Tipo I, enfermedad de Alzheimer, condición inflamatoria de la piel, neuropatía inflamatoria, psoriasis, espondilitis, parodontitis, enfermedad intestinal inflamatoria, obesidad, diabetes mellitus Tipo II, apoplejía isquémica, enfermedad renal crónica, nefritis, insuficiencia renal crónica, y una combinación de los mismos.

En aún otro aspecto, se describe un método para bloquear el canal de potasio Kv1.3 en una especie de mamífero en necesidad del mismo, que incluye administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento son selectivos en bloquear los canales de potasio Kv1.3 con actividades de inhibición fuera del objetivo mínimas o nulas contra otros canales de potasio, o contra los canales de calcio o sodio. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento no bloquean los canales de hERG y, por lo tanto, tienen perfiles de seguridad cardiovascular deseables.

Algunos aspectos de la invención implican la administración de una cantidad efectiva de una composición a un sujeto para lograr un resultado específico. Las composiciones de moléculas pequeñas útiles según los métodos de la presente invención pueden formularse de cualquier manera adecuada para uso farmacéutico.

Las formulaciones de la invención se administran en soluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener de forma rutinaria concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes amortiguadores, conservadores, portadores compatibles, adyuvantes y, opcionalmente, otros

ingredientes terapéuticos.

Para uso en terapia, se puede administrar una cantidad efectiva del compuesto a un sujeto por cualquier modo que permita que el compuesto sea absorbido por las células objetivo apropiadas. La “administración” de la composición farmacéutica de la presente invención puede realizarse por cualquier medio conocido por el experto en la materia. Las rutas específicas de administración incluyen, entre otras, oral, transdérmica (*por ejemplo*, a través de un parche), inyección parenteral (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intratecal, etc.) o mucosa (intranasal, intratraqueal, inhalación), intrarrectal, intravaginal, etc.). Una inyección puede ser en bolo o en infusión continua.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención a menudo se administran por medios intravenosos, intramusculares u otros parenterales. También se pueden administrar por aplicación intranasal, inhalación, tópica, oral o como implantes, e incluso es posible el uso rectal o vaginal. Las formas de preparación farmacéutica líquidas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inyección o inhalación, microencapsuladas, encocleadas, recubiertas de partículas microscópicas de oro, contenidas en liposomas, nebulizadas, aerosoles, gránulos para implantación en la piel o secadas sobre una objeto afilado para rascarse en la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, tabletas, tabletas recubiertas, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de ingredientes activos, en cuya preparación excipientes y aditivos y/o auxiliares tales como desintegrantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes o solubilizantes se utilizan habitualmente como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para su uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Para una breve revisión de los métodos actuales para la administración de fármacos, *Céase* Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, la cual se incorpora aquí como referencia.

La concentración de los compuestos incluidos en las composiciones usadas en los métodos de la invención pueden variar desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 100 μM. Las dosis efectivas se cree que varían desde aproximadamente 10 picomol/kg hasta aproximadamente 100 micromol/kg.

Las composiciones farmacéuticas se preparan y administran

preferiblemente en unidades de dosis. Las unidades de dosis líquidas son viales o ampolletas para inyección u otra administración parenteral. Las unidades de dosis sólidas son tabletas, cápsulas, polvos y supositorios. Para el tratamiento de un paciente, dependiendo de la actividad del compuesto, forma de administración, finalidad de la administración (*es decir*, profiláctica o terapéutica), naturaleza y gravedad del trastorno, edad y peso corporal del paciente, pueden ser necesarias dosis diferentes. La administración de una dosis dada puede realizarse tanto por administración única en forma de unidad de dosis individual como de varias unidades de dosis más pequeñas. La invención también contempla la administración repetida y múltiple de dosis a intervalos específicos de días, semanas o meses de diferencia.

Las composiciones se pueden administrar *per se* (puras) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales deberían ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables se pueden usar convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Dichas sales incluyen, entre otras, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-tolueno sulfónico, tartárico, cítrico, metano sulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Además, dichas sales se pueden preparar como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo de los ácidos carboxílicos.

Agentes amortiguadores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% en p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% en p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5% en p/v); y ácido fosfórico y una sal (0,8-2% en p/v). Preservativos adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0,003-0,03% en p/v); clorobutanol (0,3-0,9% en p/v); parabenos (0,01-0,25% en p/v) y timerosal (0,004-0,02% en p/v).

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones acuosas estériles, que pueden ser isotónicas con la sangre del receptor. Entre los vehículos y solventes aceptables se encuentran agua, solución de Ringer, solución salina amortiguada con fosfato y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite mineral o no mineral fijo suave, incluidos los mono -o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las formulaciones portadoras adecuadas para

administraciones subcutáneas, intramusculares, intraperitoneales, intravenosas, etc. se pueden encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA.

Los compuestos útiles en la invención pueden ser suministrados en mezclas de más de dos de tales compuestos. Una mezcla puede incluir además, uno o más adyuvantes además de la combinación de los compuestos.

Está disponible una variedad de rutas de administración. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, del compuesto particular seleccionado, la edad y el estado general de salud del sujeto, la condición particular que se está tratando y la dosis requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, en términos generales, se pueden practicar usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, lo que significa cualquier modo que produzca niveles efectivos de respuesta sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Los modos de administración preferidos se discuten anteriormente.

Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar los compuestos con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los compuestos con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación prolongada-, liberación retardada o liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas de los compuestos, aumentando la comodidad para el sujeto y el médico. Muchos tipos de sistemas de suministro de liberación están disponibles y son conocidos por los expertos en la materia. Ellos incluyen sistemas de base polimérica como poli(láctido -glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico y polianhídrido. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen, por ejemplo, en la Patente Estadounidense 5,075,109. Los sistemas de suministro también incluyen sistemas no-poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroles tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como monodi- y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos;

revestimientos de cera; tabletas comprimidas que utilizan aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados; y similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas de erosión en los que un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz como las descritas en las Patentes Estadounidenses Nos. 4,452,775, 4,675,189, y 5,736,152, y (b) sistemas de difusión en los cuales un componente activo penetra a una velocidad controlada desde un polímero tal como se describe en las Patentes Estadounidenses Nos. 3,854,480, 5,133,974 y 5,407,686. Además, se pueden usar sistemas de suministro de hardware basados en bombas, algunos de los cuales están adaptados para la implantación.

Ensayos para efectividad de bloqueadores del canal de potasio Kv1.3

En algunas modalidades, los compuestos como se describen en el presente documento se prueban para determinar sus actividades contra el canal de potasio Kv1.3. En algunas modalidades, los compuestos como se describen en el presente documento se prueban para determinar su electrofisiología del canal de potasio Kv1.3. En algunas modalidades, los compuestos que se describen en el presente documento se analizan en cuanto a su electrofisiología de hERG.

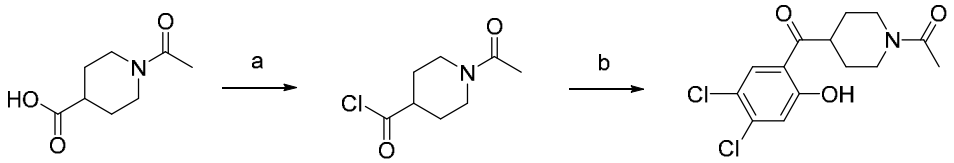
Equivalentes

Los ejemplos representativos que siguen están destinados a ayudar a ilustrar la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención ni deben interpretarse como tales. De hecho, varias modificaciones de la invención y muchas otras modalidades de la misma, además de las mostradas y descritas en este documento, resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir del contenido completo de este documento, incluidos los ejemplos que siguen y las referencias a los estudios científicos y literatura de patentes citada aquí. Debe apreciarse además que los contenidos de las referencias citadas se incorporan aquí como referencia para ayudar a ilustrar el estado de la técnica. Los siguientes ejemplos contienen importante información adicional, ejemplificación y orientación que pueden adaptarse a la práctica de esta invención en sus diversas modalidades y equivalentes de la misma.

EJEMPLOS

Los ejemplos 1-76 describen varios intermediarios usados en la síntesis de compuestos representativos de la fórmula I descrita en la presente.

Ejemplo 1. Intermediario 1 (1-(4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etanona)



Etapa a:

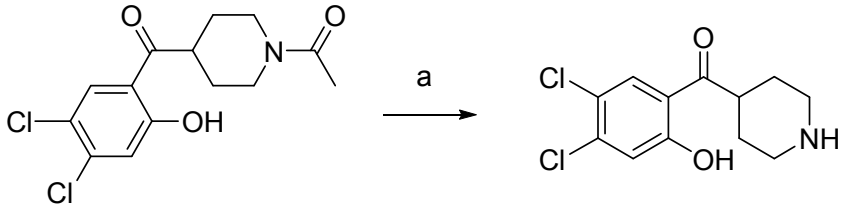
A una solución de ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico agitada (2,00 g, 11,68 mmol) en DCE (20 mL) se agregó $SOCl_2$ (10 mL) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la agitación por 1,5 h adicionales a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar cloruro de 1-acetilpiperidin-4-carbonilo crudo, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b:

A una solución de cloruro de 1-acetilpiperidin-4-carbonilo (0,39 g, 2,03 mmol) en DCE (20 mL) se agregó 1,2-dicloro-4-metoxibenceno (0,30 g, 1,69 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 5 min, $AlCl_3$ anhidro (0,49 g, 3,73 mmol) se agregó en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a 0 °C, la mezcla resultante se apagó con agua helada (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo oscuro. El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C18 OBD Columna, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 56% B a 64% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,98 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida

para proporcionar 1-(4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etanona como un sólido blancuzco (85,6 mg, 16%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2), encontrado 316, 318 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 3,21-3,03 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,53-1,18 (m, 2H).

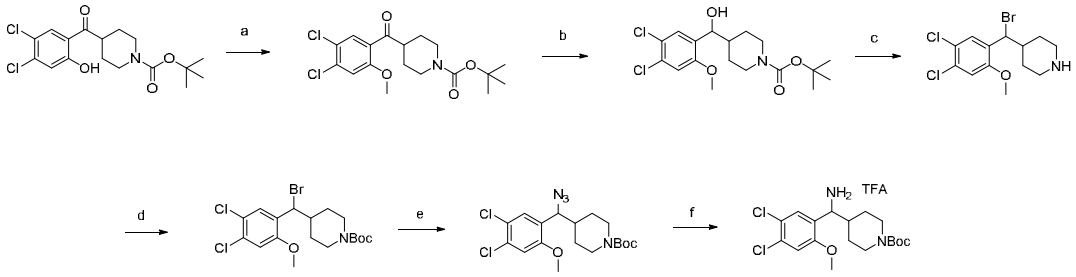
Ejemplo 2. Intermediario 2 ((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metanona)



Etapa a:

Una mezcla de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,15 g, 0,48 mmol) en HCl acuoso (6 *N*, 15 mL) se agitó por 4 h a 105 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B a 60% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 8,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metanona como un sólido amarillo (23,5 mg, 18%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 274, 276 (3 : 2), encontrado 274, 276 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (br, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,96-3,76 (m, 1H),3,12 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,83-2,62 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,57-1,34 (m, 2H).

Ejemplo 3. Intermediario 3 (ácido 4-(amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-carboxilato trifluoroacético de *terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,00 g, 2,68 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron K_2CO_3 (0,74 g, 5,36 mmol) y CH_3I (0,75 g, 5,36 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (60 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (0,85 g, 83%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$ [M + H]$^+$: 388, 390 (3 : 2), encontrado 388, 390 (3 : 2);

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,70 g, 4,38 mmol) en THF (20 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,25 g, 6,58 mmol) en porciones a 0 °C. Después de la agitación por 1,5 h adicionales, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (30/1) para proporcionar 4-((4,5-dicloro-2-metoxifenil)(hidroxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido blancuzco (1,40 g, 82%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}Cl_2NO_4$ [M + H]$^+$: 390, 392 (3 : 2), encontrado 390, 392 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5.,22 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,91-2,74 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,35 (s, 9H),

1,32-1,01 (m, 3H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (2,50 g, 6,41 mmol) en DCM (18 mL) se agregó PBr_3 (3,50 g, 12,81 mmol) por goteo a 0 °C. Después de agitar por 1 h adicional, la solución de reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo 4-(bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidina, el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{16}BrCl_2NO$ $[M + H]^+$: 352, 354, 356 (2 : 3 : 1), encontrado 352, 354, 356 (2 : 3 : 1).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidina (2,00 g, 5,66 mmol) y Et_3N (0,90 g, 8,50 mmol) en DCM (20 mL) se agregó una solución de Boc_2O (1,90 g, 8,50 mmol) en DCM (5 mL) por goteo a 0 °C. Después de agitar por 1 h adicional a 0 °C, la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 4-(bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo (0,30 g, 12% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}BrCl_2NO_3$ $[M + 1 - 56]^+$: 396, 398, 400 (2 : 3 : 1), encontrado 396, 398, 400 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,81-2,54 (m, 2H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32-0,97 (m, 3H).

Etapa e:

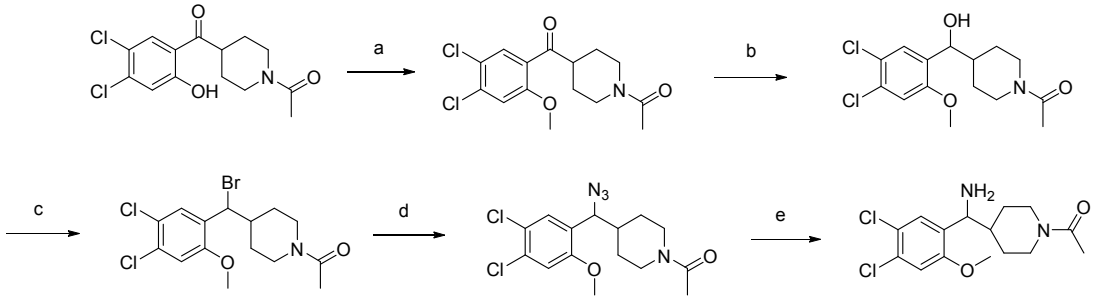
A una solución agitada de 4-(bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,26 g, 0,58 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaN_3 (0,11 g, 1,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó calentar a 100 °C y se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida a la cuarta parte del volumen.

El residuo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), encontrado 415, 417 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución agitada de 4-[azido(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,20 g, 0,48 mmol) y PPh_3 (0,25 g, 0,96 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NH_3 \cdot H_2O$ (1 mL, 28% en H_2O) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 30% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar ácido 4-(amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-carboxilato trifluoroacético *de terc-butilo* como un aceite amarillo (0,10 g, 45% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2), encontrado 389, 391 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,82-2,53 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,32-0,97 (m, 3H).

Ejemplo 4. Intermediario 4 (1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-[4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il]etan-1-ona (1,00 g, 3,16 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron K_2CO_3 (0,87 g, 6,33 mmol) y CH_3I (0,90 g, 6,33 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (60 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 1-[4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidin-1-il]etan-1-ona como un sólido amarillo ligero (1,00 g, 95%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{17}Cl_2NO_3$ [M + H]$^+$: 330, 332 (3 : 2), encontrado 330, 332 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,70 g, 2,12 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,12 g, 3,18 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 1-(4-((4,5-dicloro-2-metoxifenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)etanona como un aceite amarillo (0,46 g, 66%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$ [M + H]$^+$: 332, 334 (3 : 2), encontrado 332, 334 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,46 g, 1,38 mmol) en DCM (5 mL) se agregó PBr_3 (0,75 g, 2,77 mmol) por goteo a 0 °C. Después de agitar por 1 h a 0 °C, la solución de reacción se apagó con agua (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (4 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 1-(4-(bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona como un aceite amarillo (50 mg, 10%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{18}BrCl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 394, 396, 398 (2 : 3 : 1), encontrado 394, 396, 398 (2 : 3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,14 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,18-2,91 (m, 1H), 2,69-2,45 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 2H), 2,05 (d, *J* = 15,0 Hz, 3H), 1,43-1,15 (m, 3H).

Etapa d:

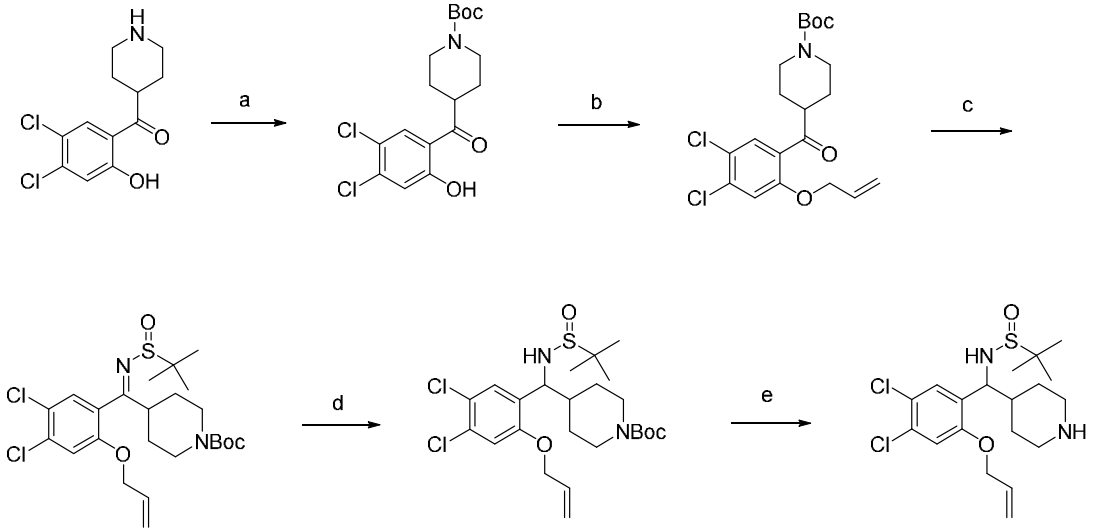
A una solución de 1-(4-(bromo(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaN_3 (26 mg, 0,40 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó calentar a 100 °C y se agitó por 8 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida a un cuarto del volumen. El residuo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_2$ [M + H]$^+$: 357, 359 (3 : 2), encontrado 357, 359 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución de 1-[4-[azido(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,10 g, 0,28 mmol) en THF (4 mL) se agregaron PPh_3 (0,15 g, 0,56 mmol) y $NH_3 \cdot H_2O$ (1 mL, 28% en H_2O) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 29% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona como un sólido amarillo ligero (30 mg, 71% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 331, 333 (3 : 2), encontrado 331, 333 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,60-4,40 (m, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,17-2,89 (m, 1H), 2,66-2,44 (m, 1H), 2,15-1,78 (m, 5H), 1,43-1,03 (m, 3H).

Ejemplo 5. Intermediario 5 (*N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución agitada de (4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metanona (17 g, 62,27 mmol) y Et_3N (31,44 g, 0,31 mol) en DCM (150 mL) se agregó Boc_2O (14,90 g, 68,21 mmol) en porciones a 0 °C. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (300 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), encontrado 374, 376 (3 : 2).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (crudo) y K_2CO_3 (33,20 g, 0,24 mmol) en DMF (200 mL) se agregó bromuro de alilo (14,48 g, 0,12 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 40 °C y se agitó por 12 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EA (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-(2-(aliloxi)-4,5-diclorobenzoil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (15,40 g, 64% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 2), encontrado 414, 416 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,16-6,00 (m, 1H), 5,55-5,36 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

Etapa c:

A una mezcla agitada de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (8,80 g, 21,24 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (21,51 g, 94,30 mmol) en THF (50 mL) se agregó 2-metilpropan-2-sulfinamida (3,86 g, 31,85 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 70 °C y se agitó por 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (200 mL) a temperatura ambiente. El sólido se formó y se filtró. El filtrado se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 517, 519 (3 : 2), encontrado 517, 519 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 5,43-5,26 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,25-4,00 (m, 2H), 2,86-2,52 (m, 3H), 1,91-1,54 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (s, 9H).

Etapa d:

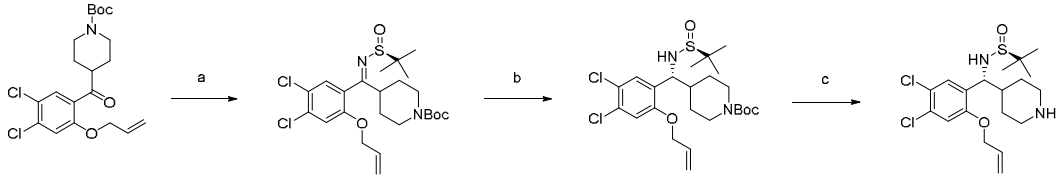
A una solución de 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (crudo) en MeOH (80 mL) se agregó $NaBH_4$ (1,21 g, 31,86 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (150 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo (6,58 g, 60% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,19-6,03 (m, 1H), 5,52-5,29 (m, 2H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,30 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 35,2, 13,5 Hz, 2H), 2,84-2,50 (m, 2H), 2,14-1,87 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,30-1,05 (m, 3H), 1,23 (s, 9H).

Etapa e:

A una solución agitada de 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (6,58 g, 12,68 mmol) en DCM (100 mL) se agregó TFA (20 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (200 mL). El valor de pH del sistema de reacción se ajustó a 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 35% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (4,24 g, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ [M + H]$^+$: 419, 421 (3 : 2), encontrado 419, 421 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7,50 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,06-5,92 (m, 1H), 5,42-5,18 (m, 2H), 4,63-4,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,47-4,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,38-3,14 (m, 2H), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 3H), 0,97 (s, 9H).

Ejemplo 6. Intermediario 6 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida), Método A



Etapa a:

A una solución agitada de 4-(2-(aliloxi)-4,5-diclorobenzoil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (5,16 g, 12,45 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (8,52 g, 37,36 mmol) en THF (50 mL) se agregó (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,67 g, 13,70 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se dejó calentar a 70 °C y se agitó por 36 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se apagó con agua (300 mL) a temperatura ambiente. El sólido se formó y se filtró. El filtrado se extrajo con EA (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se secó en un horno a vacío para proporcionar 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato (*S*)-*de terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (6,00 g, 93%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 517, 519 (3 : 2), encontrado 517, 519 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,06-5,94 (m, 1H), 5,46-5,26 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,23-4,01 (m, 2H), 3,81-3,62 (m, 1H), 2,84-2,57 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (s, 9H).

Etapa b:

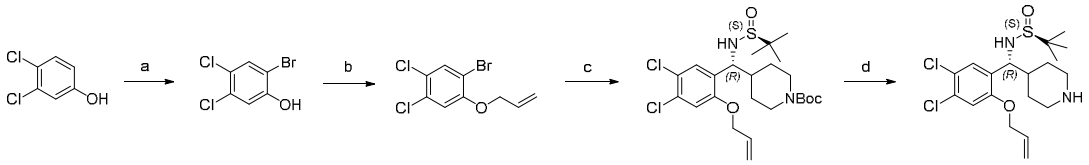
A una solución de 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato (*S*)-*de terc-butilo* (1,50 g, 2,90 mmol) en

tolueno (10 mL) se agregó DIBAL-H (4,35 mL, 4,35 mmol, 1 M en tolueno) por goteo durante 30 min a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la solución de reacción se agitó por 3 h a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (20 mL) a -65 °C, y después se diluyó con tartrato de potasio y sodio acuoso saturado (200 mL). Las capas acuosas se extrajeron con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo (0,78 g, 52%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,10-5,92 (m, 1H), 5,46-5,31 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,28-4,04 (m, 2H), 3,84-3,64 (m, 1H), 2,71-2,49 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,49-1,22 (m, 3H), 1,17 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (16,00 g, 30,80 mmol) en DCM (120 mL) se agregó TFA (30 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (200 mL). El valor de pH del sistema de reacción se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 35% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (7,00 g, 46%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ [M + H]$^+$: 419, 421 (3 : 2), encontrado 419, 421 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,97 (m, 1H), 5,46-5,31 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,88-3,95 (m, 1H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 3H), 1,17 (s, 9H).

Intermediario 6 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida), Método B



Etapa a:

A una solución agitada de 3,4-diclorofenol (100,00 g, 613,49 mmol) en DCM (1000 mL) se agregó Br_2 (98,04 g, 613,49 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (500 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (6 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 400 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-4,5-diclorofenol como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

Etapa b:

A una solución agitada de 2-bromo-4,5-diclorofenol (50,00 g, 206,71 mmol) y K_2CO_3 (57,14 g, 413,41 mmol) en DMF (500 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (37,51 g, 310,06 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 16 h a 40 ° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (1,5 L) y se extrajo con EA (3 x 0,5 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 0,5 L), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para proporcionar 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite amarillo ligero (40,00 g, 61%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,12-6,06 (m, 1H), 5,60-5,29 (m, 2H), 4,69-4,57 (m, 2H).

Etapa c:

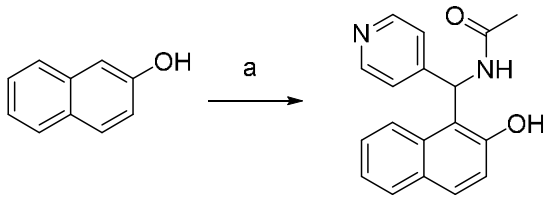
A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (30,00 g, 106,39 mmol) en THF (800 mL) se agregó *i*-PrMgCl-LiCl (125 mL, 159,59 mmol, 1,3 M en THF) por goteo durante 30 min a -15 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 0,5 h adicional a -15 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se agregó el 4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (33,67 g, 106,39 mmol) a -15 °C

bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó por 2 h a -15 °C. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) a -15 °C y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/2) para proporcionar 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido blancuzco (34,00 g, 58%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,18-6,03 (m, 1H), 5,49-5,31 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 35,8 Hz, 2H), 2,12 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,01-1,88 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,36-1,19 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 1,4 Hz, 9H).

Etapa d:

A una mezcla agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (5,70 g, 10,97 mmol) en DCM (40 mL) se agregó TFA (10 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con el 40% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (3,50 g, 68%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), encontrado 419, 421 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,97 (m, 1H), 5,46-5,31 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,88-3,95 (m, 1H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,65-1,42 (m, 3H), 1,17 (s, 9H).

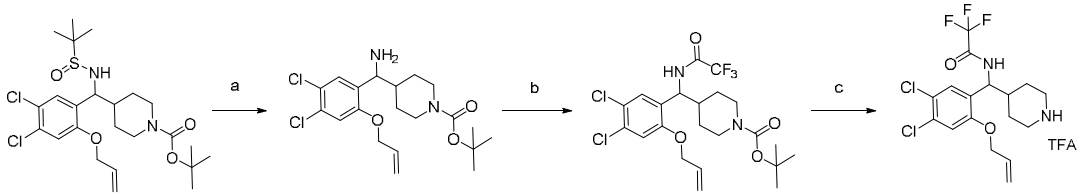
Ejemplo 7. Intermediario 7 (*N*-((2-hidroxinaftalen-1-il)(piridin-4-il)metil)acetamida)



Etapa a:

A una mezcla agitada de naftalen-2-ol (3,50 g, 24,28 mmol), acetamida (1,72 g, 29,13 mmol) y piridin-4-carbaldehído (2,60 g, 24,28 mmol) se agregó $AlCl_3$ (0,49 g, 3,64 mmol) en varias porciones a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 8 h a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con agua (60 mL). Las capas acuosas se extrajeron con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (8/1) para proporcionar *N*-[(2-hidroxinaftalen-1-il)(piridin-4-il)metil]acetamida como un sólido amarillo verde (1,00 g, 14%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 293, encontrado 293; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 8. Intermediario 8 (ácido trifluoroacético de *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso(6 *N*, 0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con

60% de ACN en agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(amino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite marrón (0,40 g, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), encontrado 415, 417 (3 : 2).

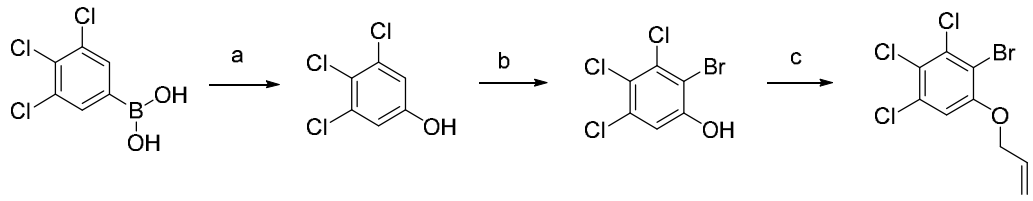
Etapa b:

A una solución agitada de 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(amino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,11 g, 0,27 mmol) y Et_3N (54 mg, 0,53 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFAA (61 mg, 0,29 mmol) por goteo a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C por 0,5 h. La solución de reacción se diluyó con DCM (50 mL). La solución se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo (0,13 g, 95%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 511, 513 (3 : 2), encontrado 511, 513 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,11-5,99 (m, 1H), 5,47-5,38 (m, 2H), 4,78 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,86-4,57 (m, 2H), 4,31-3,93 (m, 2H), 2,75-2,48 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,49-1,22 (m, 3H).

Etapa c:

A una solución de 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(2,2,2-trifluoroacetamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,13 g, 0,25 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (3 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido de *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida trifluoroacético como un sólido amarillo (0,10 g, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 411, 413 (3 : 2), encontrado 411, 413 (3 : 2).

Ejemplo 9. Intermediario 9 (1-(aliloxi)-2-bromo-3,4,5-triclorobenceno)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido (3,4,5-triclorofenil)borónico (5,00 g, 22,20 mol) en THF (15 mL) se agregaron H_2O_2 (1,51 g, 44,39 mmol, 30%) y NaOH (1,78 g, 44,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con Na2SO3 acuoso saturado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl acuoso (1 *N*). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 80 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3,4,5-triclorofenol como un sólido amarillo ligero (4,30 g, 95%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (s, 2H).

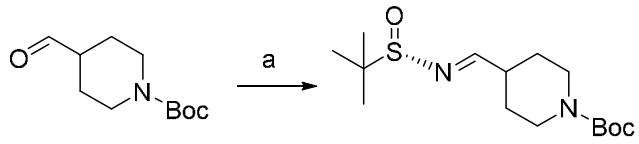
Etapa b:

A una solución agitada de 3,4,5-triclorofenol (4,60 g, 23,30 mol) en AcOH (20 mL) se agregó Br_2 (3,70 g, 23,15 mol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de agitar por 6 h, la reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (80 mL) y se extrajo con EA (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 80 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue cromatografía en columna en gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para proporcionar 2-bromo-3,4,5-triclorofenol como un sólido blancuzco (2,40 g, 37%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

Etapa c:

A una solución agitada de 2-bromo-3,4,5-triclorofenol (2,40 g, 8,69 mmol) y K_2CO_3 (2,40 g, 17,37 mmol) en DMF (15 mL) se agregó bromuro de alilo (1,26 g, 10,42 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (80 mL) y agua (80 mL), y después se extrajo con EA (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 80 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue cromatografía en columna en gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para proporcionar 2-bromo-3,4,5-tricloro-1-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite amarillo ligero (1,80 g, 66%).

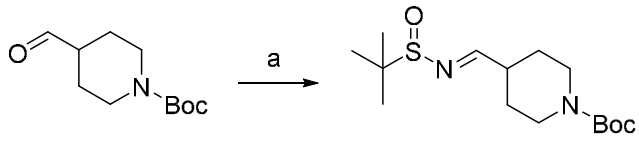
Ejemplo 10. Intermediario 10 (4-(((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato) de (*S*)-*terc-butilo*



Etapa a:

A una solución agitada de 4-formilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (50,00 g, 0,23 mol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (43,00 g, 0,35 mmol) en THF (300 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (187,00 g, 0,82 mol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato (*S*)-*de terc-butilo* como un sólido blancuzco (67 g, 81%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{28}N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 317, encontrado 317; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,90 (dd, *J* = 13,4, 3,6 Hz, 2H), 1,71-1,43 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,20 (s, 9H).

Ejemplo 11. Intermediario 11 (4-(((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato *terc-butilo*)

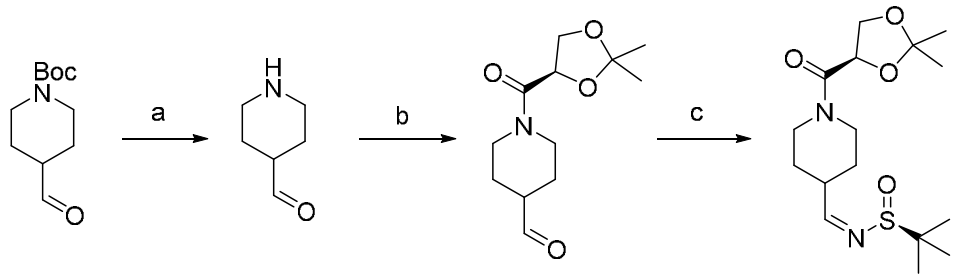


Etapa a:

A una solución agitada de 4-formilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (20,00 g, 93,90 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (17,00 g, 0,14 mol) en THF (300 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (50,00 g, 0,18 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (24,00 g, 80%): LCMS (ESI) calculado para

$C_{15}H_{28}N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 317, encontrado 317.

Ejemplo 12. Intermediario 12 ((*S*)-*N*-((1-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-formilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (9,00 g, 42,20 mmol) en DCM (60 mL) se agregó TFA (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se secó bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_6H_{11}NO$ [M + H]$^+$: 114, encontrado 114.

Etapa b:

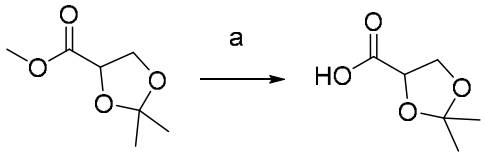
A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (8,37 g, 57,27 mmol) y HATU (21,77 g, 57,26 mmol) en DMF (150 mL) se agregaron piperidin-4-carbaldehído (5,40 g, 47,72 mmol) y Et_3N (72,43 g, 0,72 mol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (100 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{19}NO_4$ [M + H]$^+$: 242, encontrado 242.

Etapa c:

A una solución agitada de 1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-carbaldehído (4,30 g, 17,82 mmol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,24 g, 26,73 mmol) en THF (40 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (12,20 g, 53,48 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con

EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1 : 3) para proporcionar (*S*)-*N*-((1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (4,37 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{28}N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 345, encontrado 345. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,91-4,77 (m, 1H), 4,36-4,12 (m, 2H), 4,11-3,94 (m, 1H), 3,16 (dt, *J* = 25,1, 12,4 Hz, 1H), 2,91-2,73 (m, 2H), 1,90 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 1,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 9H).

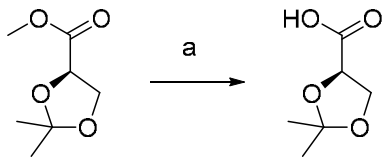
Ejemplo 13. Intermediario 13 (ácido 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico)



Etapa a:

A una mezcla agitada de KOH (2,10 g, 37,42 mmol) en H_2O (9 mL) y EtOH (18 mL) se agregó 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (3,00 g, 18,73 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 4 con 10% H_3PO_4 acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico como un aceite incoloro (1,80 g, 65%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,17 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,05-3,89 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

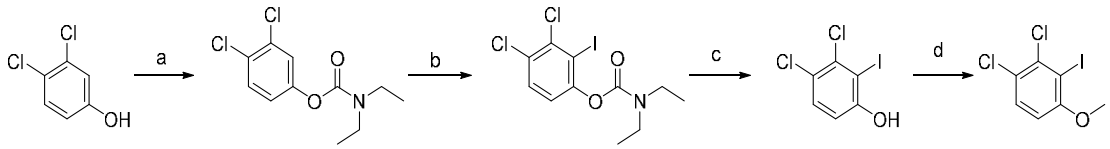
Ejemplo 14. Intermediario 14 (ácido (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico)



Etapa a:

A una solución agitada de KOH (3,50 g, 62,38 mmol) en H_2O (5 mL) y EtOH (10 mL) se agregó (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (5,00 g, 31,22 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 2 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (10 mL) y se acidificó a pH 3 con 10% H_3PO_4 acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico como un aceite amarillo ligero (3,00 g, 66%): LCMS (ESI) calculado para $C_6H_{10}O_4$ [M - H]$^+$: 145, encontrado 145; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (br, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,27-4,10 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Ejemplo 15. Intermediario 15 (1,2-dicloro-3-yodo-4-metoxibenceno)



Etapa a:

A una solución agitada de 3,4-diclorofenol (50,00 g, 306,75 mmol), DMAP (74,95 g, 613,50 mmol) y Et_3N (62,08 g, 613,50 mmol) en DCM (500 mL) se agregó cloruro de dietilcarbamoilo (62,39 g, 460,12 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (300 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (40/1) para proporcionar *N*,*N*-dietilcarbamato de 3,4-diclorofenilo como un aceite amarillo (72,00 g, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 262, 264 (3 : 2), encontrado 262, 264 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 3,42 (dq, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 4H), 1,24 (dt, *J* = 14,8, 7,2 Hz, 6H).

Etapa b:

A una solución de dietilpropil amina (DIPA, 42,46 g, 419,64 mmol) en

THF (400 mL) se agregó *n*-BuLi (29,32 g, 457,79 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo en 0,5 h a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 20 min a -78 °C, a la solución resultante se agregó una solución de *N*,*N*-dietilcarbamato de 3,4-diclorofenilo (100,00 g, 381,49 mmol) en THF (100 mL) por goteo durante 20 min a -78 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó por 0,5 h adicional a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una solución de I_2 (101,67 g, 400,56 mmol) en THF (50 mL) por goteo durante 0,5 h a -78 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 h adicional a -78 °C. La mezcla resultante se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (300 mL) a -78 °C y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (40/1) para proporcionar *N*,*N*-dietilcarbamato de 3,4-dicloro-2-yodofenilo como un sólido blancuzco (117,00 g, 79%): LCMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{12}Cl_2INO_2$ $[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2), encontrado 388, 390 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa c:

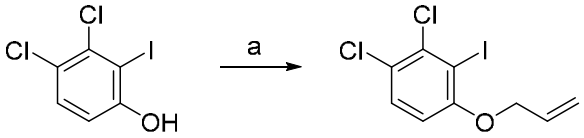
A una solución agitada de *N*,*N*-dietilcarbamato de 3,4-dicloro-2-yodofenilo (65,80 g, 169,58 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó una solución de NaOH (67,82 g, 1695,75 mmol) en H_2O (200 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 10 h. El valor de pH de la solución se ajustó a 6~7 con HCl acuoso (1 *N*). La reacción se diluyó con agua (400 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (40/1) para proporcionar 3,4-dicloro-2-yodofenol como un aceite amarillo (47,00 g, 96%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H).

Etapa d:

A una solución agitada de 3,4-dicloro-2-yodofenol (100,00 g, 346,15 mmol) en DMF (300 mL) se agregaron CH_3I (73,70 g, 519,23 mmol) y K_2CO_3 (95,68 g, 692,31 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La

reacción se diluyó con agua (500 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 600 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1000 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para proporcionar 1,2-dicloro-3-yodo-4-metoxibenceno como un sólido blancuzco (88,00 g, 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

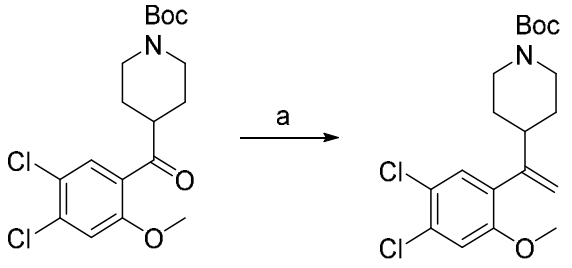
Ejemplo 16. Intermediario 16 (1-(aliloxi)-3,4-dicloro-2-yodobenceno)



Etapa a:

A una solución agitada de 3,4-dicloro-2-yodofenol (25,00 g, 86,54 mmol) y K_2CO_3 (35,88 g, 259,61 mmol) en DMF (100 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (15,70 g, 129,81 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó calentar a 40 °C y se agitó por 4 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (300 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 1,2-dicloro-3-yodo-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un sólido amarillo (16,00 g, 50%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,17-6,00 (m, 1H), 5,54 (dt, *J* = 17,3, 1,7 Hz, 1H), 5,31 (dt, *J* = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 4,0, 2,3 Hz, 2H).

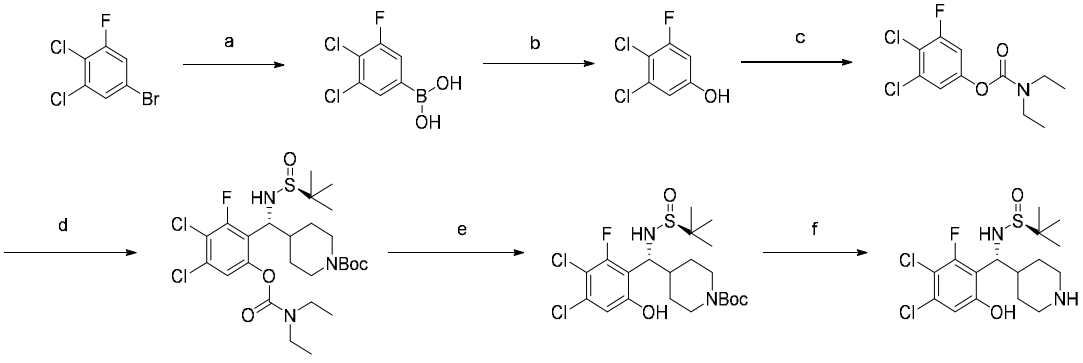
Ejemplo 17. Intermediario 17 (4-(1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)vinil)piperidin-1-carboxilato *terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,10 g, 3,09 mmol) en THF (15 mL) se agregó NaH (0,12 g, 3,09 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 15 min. Después se agregó la solución de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,80 g, 2,06 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h adicional bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etenil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,50 g, 63%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), encontrado 386, 388 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,83-2,70 (s, 2H), 2,64-2,52 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,50-1,37 (s, 9H), 1,35-1,21 (m, 2H).

Ejemplo 18. Intermediario 18 ((*S*)-*N*-((*R*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución de 5-bromo-1,2-dicloro-3-fluorobenceno (4,00 g, 16,40 mmol) en THF (50 mL) se agregó *i*-PrMgCl·LiCl (25 mL, 32,80 mmol, 1,3 M en THF) por goteo por 30 min a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30

minutos adicionales, una solución de $B(OMe)_3$ (2,56 g, 24,60 mmol) en THF (10 mL) se agregó por goteo a -65 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó por 30 min a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (100 mL) a -65 °C y se extrajo con EA (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar ácido (3,4-dicloro-5-fluorofenil)borónico como un sólido amarillo (0,36 g, 94%): LCMS (ESI) calculado para $C_6H_4BCl_2FO_2$ $[M - H]^+$: 207, 209 (3 : 2), encontrado 207, 209 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de ácido (3,4-dicloro-5-fluorofenil)borónico (3,60 g, 18,66 mmol) y KOH (4,19 g, 74,71 mmol, 4,00 equiv) en MeOH (20 mL) se agregó H_2O_2 (2,54 g, 74,71 mmol, 30% en agua) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se apagó con $NaHSO_3$ acuoso saturado (100 mL) a temperatura ambiente, y después una solución se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 3,4-dicloro-5-fluorofenol como un sólido amarillo (2,65 g, 70%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 6,83 (s, 1H), 6,64 (dd, *J* = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H).

Etapa c:

A una solución agitada de 3,4-dicloro-5-fluorofenol (2,60 g, 14,36 mmol), Et_3N (4,36 g, 43,09 mmol) y DMAP (3,51 g, 28,73 mmol) en DCM (20 mL) se agregó cloruro de dietilcarbamoilo (2,33 g, 17,24 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la solución de reacción se apagó con agua (130 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (6/1) para

proporcionar *N*,*N*-dietilcarbamato de 3,4-dicloro-5-fluorofenil como un sólido blancuzco (3,20 g, 70%): LCMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{12}Cl_2FNO_2$ $[M + H]^+$: 280, 282 (3 : 2), encontrado 280, 282 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 3,49-3,32 (m, 4H), 1,31-1,15 (m, 6H).

Etapa d:

A una solución de *N*,*N*-dietilcarbamato de 3,4-dicloro-5-fluorofenil (0,50 g, 1,79 mmol) en THF (10 mL) se agregó LDA (1,34 mL, 2,68 mmol, 2 M en THF) durante 10 min a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la solución de reacción se agitó por 30 min a -65 °C, y después una solución de 4-(((*terc-butilo*sulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*de terc-butilo* (0,85 g, 2,68 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo durante 10 min a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h adicional a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a -65 °C y se extrajo con EA (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-((*R*)-(3,4-dicloro-6-((dietilcarbamoilo)oxi)-2-fluorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{40}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 596, 598 (3 : 2), encontrado 596, 598 (3 : 2).

Etapa e:

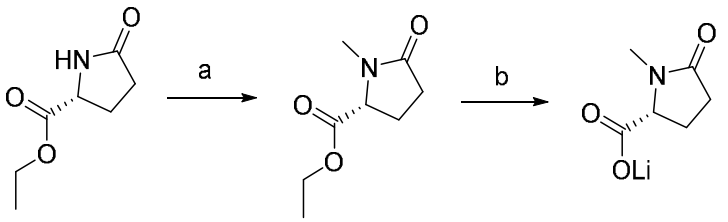
A una solución de 4-((*R*)-(3,4-dicloro-6-((dietilcarbamoilo)oxi)-2-fluorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (crudo) en MeOH (20 mL) se agregó NaOH (0,45 g, 11,32 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La solución resultante se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-[(*S*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)([[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo (0,60 g, 68% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{31}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + H]^+$:

497, 499 (3 : 2), encontrado 497, 499 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,27-3,92 (m, 2H), 2,80-2,51 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (s, 9H).

Etapa f:

A una solución de 4-[(*S*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)([[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (crudo) en DCM (10 mL) se agregó TFA (2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se ajustó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EA (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*R*)-*N*-[(*S*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda como un aceite amarillo ligero (0,40 g, 83%). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2FN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2), encontrado 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,76 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,03-2,80 (m, 2H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,59-1,37 (m, 3H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 19. Intermediario 19 ((2*R*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de litio)



Etapa a:

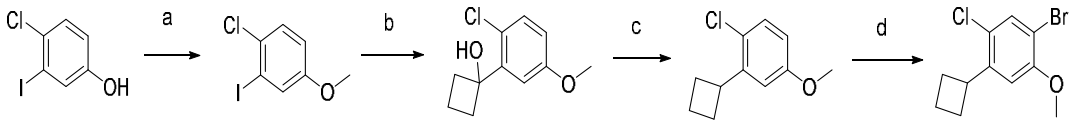
A una solución agitada de (2*R*)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etilo (0,50 g, 3,18 mmol) en THF (4 mL) se agregó NaH (0,25 g, 6,36 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 10 min a 0 °C. Después se agregó MeI (0,90 g, 6,36 mmol) en la mezcla. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (3 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con DCM (30 mL) y agua (30 mL), y después la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2*R*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etilo como un aceite amarillo ligero (0,22 g, 40%): LCMS (ESI) calculado para $C_8H_{13}NO_3$ $[M + H]^+$: 172 encontrado 172; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,26 (q, *J* = 8,6, 7,9 Hz, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,58-2,29 (m, 3H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de (2*R*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,95 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (48 mg, 1,15 mmol) en H_2O (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2*R*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de litio como un sólido blancuzco (0,15 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_6H_9NO_3$ $[M + H]^+$: 144, encontrado 144.

Ejemplo 20. Intermediario 20 (1-bromo-5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxibenceno)



Etapa a:

A una mezcla agitada de 4-cloro-3-yodofenol (3,00 g, 11,79 mmol) y K_2CO_3 (3,26 g, 23,59 mmol) en DMF (30 mL) se agregó CH_3I (2,51 g, 17,69 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (100 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para proporcionar 1-cloro-2-yodo-4-metilbenceno como un aceite incoloro (2,90 g, 92%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47-7,41 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 1-cloro-2-yodo-4-metoxibenceno (1,00 g, 3,73

mmol) en THF (5 mL) se agregó *n*-BuLi (2,2 mL, 5,59 mmol, 2,5 M solución en hexano) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó por 30 min a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después se agregó ciclobutanona (0,39 g, 5,59 mmol) en la solución. La solución resultante se agitó por 1 h a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (3 mL). La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 1-(2-cloro-5-metoxifenil)ciclobutan-1-ol como un aceite amarillo ligero (0,56 g, 71%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

Etapa c:

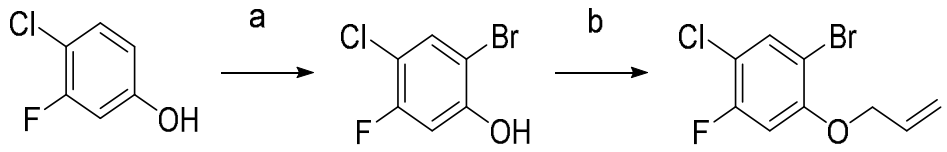
A una solución agitada de 1-(2-cloro-5-metoxifenil)ciclobutan-1-ol (0,56 g, 2,63 mmol) y Et_3SiH (0,61 mg, 5,27 mmol) en DCM (3 mL) se agregó $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,75 g, 5,27 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (5 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para proporcionar 1-cloro-2-ciclobutil-4-metoxibenceno como un aceite incoloro (0,49 g, 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,19-1,97 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H).

Etapa d:

A una solución agitada de 1-cloro-2-ciclobutil-4-metoxibenceno (0,48 g, 2,44 mmol) en HOAc (5 mL) se agregó Br_2 (0,43 g, 2,69 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (2 mL), y se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para

proporcionar 1-bromo-5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxibenceno como un líquido incoloro (0,60 g, 72%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,71 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 2H), 2,24-2,02 (m, 3H), 1,94-1,80 (m, 1H).

Ejemplo 21. Intermediario 21 (1-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno)



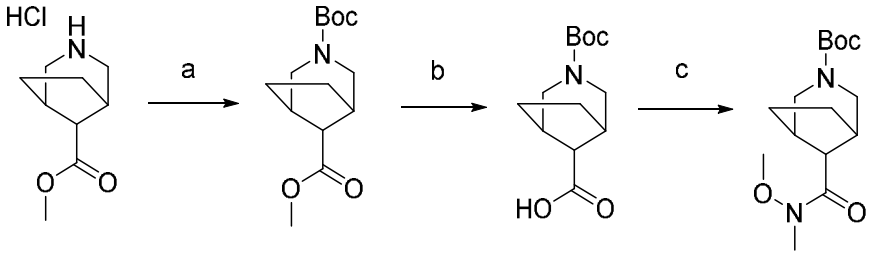
Etapa a:

A una solución agitada de 4-cloro-3-fluorofenol (2,00 g, 13,65 mmol) en DCM (15 mL) se agregó Br_2 (2,62 g, 16,40 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL) a temperatura ambiente. Las capas acuosas se extrajeron con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-4-cloro-5-fluorofenol como un aceite amarillo ligero (3,40 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 2-bromo-4-cloro-5-fluorofenol (3,40 g, 15,08 mmol) y K_2CO_3 (4,17 g, 30,17 mmol) en DMF (30 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (2,74 g, 22,65 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para proporcionar 1-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite incoloro (2,40 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,14-6,02 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H).

Ejemplo 22. Intermediario 22 (*de terc-butilo* 8-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato)



Etapa a:

A una solución agitada de clorhidrato de 3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,43 mmol) y Et_3N (0,98 g, 9,72 mmol) en DCM (6 mL) se agregó Boc_2O (0,80 g, 3,65 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (20 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 8-metil 3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3,8-dicarboxilato 3-*de terc-butilo* como un aceite amarillo (0,65 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{23}NO_4$ $[M + H - 15]^+$: 255, encontrado 255; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 (d, *J* = 60,4 Hz, 1H), 3,79-3,60 (m, 4H), 3,17 (d, *J* = 41,4 Hz, 1H), 2,97-2,77 (m, 1H), 2,69-2,41 (m, 3H), 1,85-1,61 (m, 4H), 1,47 (d, *J* = 3,7 Hz, 9H).

Etapa b:

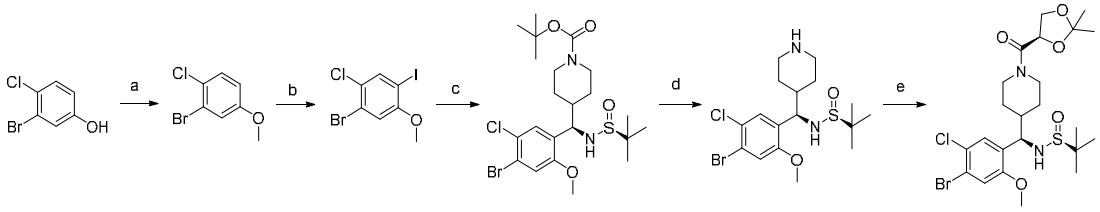
A una solución agitada de 8-metil 3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3,8-dicarboxilato 3-*de terc-butilo* (0,65 g, 2,41 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución de NaOH (0,19 g, 4,83 mmol) en agua (2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 40 °C por 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con EA (20 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 3, y después se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-carboxílico como un aceite amarillo (0,70 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{21}NO_4$ $[M + H - 56]^+$: 200, encontrado 200; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,88 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H),

3,68 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,32-3,13 (m, 1H), 3,05-2,75 (m, 3H), 2,73-2,36 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-carboxílico (0,70 g, 2,74 mmol), HOBt (0,56 g, 4,11 mmol) y EDCI (0,79 g, 4,11 mmol) en DMF (6 mL) se agregaron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,40 g, 4,11 mmol) y Et_3N (0,55 g, 5,48 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 8-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,43 g, 53%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{26}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 243, encontrado 243; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,91 (d, *J* = 47,8 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 10,9 Hz, 3H), 3,69-3,39 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 3,03-2,84 (m, 1H), 2,74 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,55-2,33 (m, 3H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,84-1,57 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 9H).

Ejemplo 23. Intermediario 23 ((*S*)-*N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una mezcla agitada de 3-bromo-4-clorofenol (5,00 g, 24,10 mmol) y K_2CO_3 (9,99 g, 72,31 mmol) en THF (50 mL) se agregó MeI (10,26 g, 72,31 mmol) por goteo a 40 °C. La mezcla de reacción se agitó por 16 h a 40 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para

proporcionar 2-bromo-1-cloro-4-metoxibenceno como un aceite incoloro (4,50 g, 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 2-bromo-1-cloro-4-metoxibenceno (2,00 g, 9,03 mmol) en DCM (20 mL) se agregó AgOTf (2,55 g, 9,93 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, I_2 (2,52 g, 9,93 mmol) se agregó a la reacción y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para proporcionar 1-bromo-2-cloro-4-yodo-5-metoxibenceno como un sólido blancuzco (2,50 g, 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa c:

A una solución de 1-bromo-2-cloro-4-yodo-5-metoxibenceno (10,00 g, 28,79 mmol) en THF (20 mL) se agregó por goteo *n*-BuLi (11,5 mL, 28,75 mmol, 2,5 M en hexano) a -90 °C durante 10 min bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó por 30 min a la misma temperatura. La solución de 4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (9,10 g, 28,79 mmol) en THF (10 mL) se agregó rápidamente a la solución anterior a -90 °C (la temperatura de reacción se incrementó desde -90 a -70 °C). Después de la adición, la reacción se agitó por 1,5 h adicional a -75 °C. La reacción se apagó por NH_4Cl acuoso saturado (20 mL), y después se diluyó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_4 para proporcionar 4-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido blancuzco (12,40 g, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{34}BrClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 537, 539 (2 : 3 : 1), encontrado 537, 539 (2 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,84-2,57 (m, 2H), 2,17-2,05 (m,

1H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,545 (s, 9H), 1,30-1,08 (m, 3H), 1,13 (s, 9H).

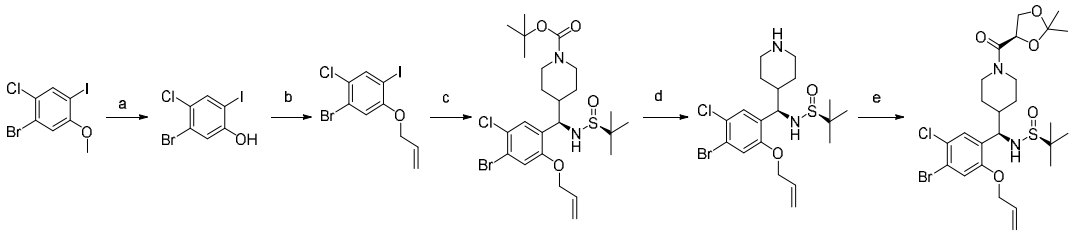
Etapa d:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (6,00 g, 11,19 mmol) en DCM (60 mL) se agregó TFA (10 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) a temperatura ambiente. Las capas acuosas se extrajeron con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (4,60 g, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}BrClN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 437, 439 (2 : 3: 1), encontrado 437, 439 (2 : 3: 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,57-1,28 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa e:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (1,70 g, 11,63 mmol) y HATU (4,43 g, 11,65 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,40 g, 7,76 mmol) y Et_3N (2,36 g, 23,29 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (60 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (3,80 g, 86%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}BrClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 565, 567 (2 : 3: 1), encontrado 565, 567 (2 : 3: 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,48-5,32 (dd, *J* = 33,5, 7,5 Hz, 1H), 4,59-4,37 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 3,20-2,90 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 8H), 1,17-1,09 (m, 10H).

Ejemplo 24. Intermediario 24 ((*S*)-*N*-[(*R*)-[4-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-2-cloro-4-yodo-5-metoxibenceno (47,00 g, 135,30 mmol) en DCM (470 mL) se agregó BBr_3 (101,00 g, 405,90 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 20 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (500 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-bromo-4-cloro-2-yodofenol como un sólido amarillo ligero (45,50 g, 95%), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa b:

A una solución agitada de 5-bromo-4-cloro-2-yodofenol (45,20 g, 141,59 mmol) en DMF (100 mL) se agregaron K_2CO_3 (39,14 g, 283,18 mmol) y bromuro de alilo (29,12 g, 240,70 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para proporcionar 1-bromo-2-cloro-4-yodo-5-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite incoloro (28,50 g, 54%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,12-5,98 (m, 1H), 5,53 (dq, *J* = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,37 (dq, *J* = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 4,59 (dq, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 2H).

Etapa c:

A una solución agitada de 1-bromo-2-cloro-4-yodo-5-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (10,00 g, 26,78 mmol) en THF (250 mL) se agregó *n*-BuLi (10,71 mL, 26,78 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo a -100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 min a -100 °C bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (8,47 g, 26,7 mmol) en THF (40 mL) se agregó por goteo a la mezcla anterior a -100 °C. La mezcla resultante se agitó por 1 h adicional a -100 °C. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) a -100 °C. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-[(*R*)-[4-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (10,00 g, 60%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}BrClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 563, 565 (2 : 3 : 1), encontrado 563, 565 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,11-5,96 (m, 1H), 5,48-5,30 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,24-4,02 (m, 2H), 2,74-2,47 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,11 (m, 3H), 1,18 (s, 9H).

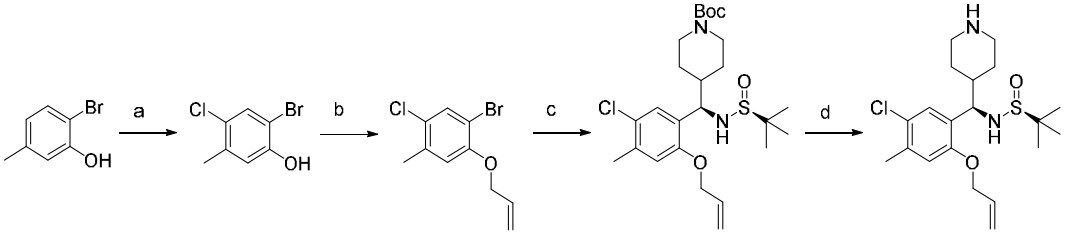
Etapa d:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[4-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (5,60 g, 9,96 mol) en DCM (50 mL) se agregó TFA (10 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un semi-sólido amarillo ligero (5,30 g, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}BrClN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 463, 465 (2 : 3 : 1), encontrado 463, 465 (2 : 3: 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,08-5,98 (m, 1H), 5,46-5,34 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,45-4,36 (s, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,49-3,34 (dd, *J* = 32,3, 12,9 Hz, 2H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,26-1,97 (m, 2H), 1,80-1,52 (m, 3H), 1,18 – 1,09 (s, 9H).

Etapa e:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (2,50 g, 17,13 mmol) y HATU (6,52 g, 17,13 mmol) en DMF (30 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (5,30 g, 11,42 mmol) y Et_3N (3,47 g, 34,27 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (60 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (3,80 g, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}BrClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 591, 593 (2 : 3 : 1), encontrado 591, 593 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (d, *J* = 22,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,07-5,97 (m, 1H), 5,46-5,30 (m, 2H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,60-4,50 (m, 3H), 4,49-4,33 (m, 1H), 4,21-4,01 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H) 3,09-2,82 (m, 1H), 2,56 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,19-1,96 (m, 2H), 1,57-1,25 (m, 9H), 1,17 (d, *J* = 11,7 Hz, 9H).

Ejemplo 25. Intermediario 25 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-5-cloro-4-metilfenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 2-bromo-5-metilfenol (42,00 g, 224,56 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (500 mL) se agregó NCS (31,00 g, 235,78 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La solución de reacción se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 16 h bajo atmósfera de aire. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (50/1) para proporcionar 2-bromo-4-cloro-5-metilfenol como un sólido

amarillo ligero (47,00 g, 90%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 2-bromo-4-cloro-5-metilfenol (31,00 g, 0,14 mol) y K_2CO_3 (39,00 g, 0,28 mol) en DMF (300 mL) se agregó bromuro de alilo (29,00 g, 0,24 mol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla de reacción se agitó por 16 h a 40 °C bajo atmósfera de aire. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EA (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (100/1) para proporcionar 1-bromo-5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite incoloro (24,50 g, 66%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,63-4,56 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Etapa c:

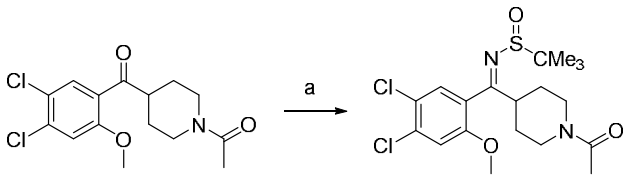
A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (29,00 g, 0,12 mol) en THF (900 mL) se agregó *n*-BuLi (48 mL, 0,12 mol, 2,5 M en hexano) por goteo a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 40 min a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (35,57 g, 0,12 mol) en THF (80 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de durante 20 min a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h adicional a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) a -90 °C. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para remover THF. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 600 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (25,40 g, 44%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{39}ClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 499, 501 (3 : 1), encontrado 499, 501 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,10-5,93 (m, 1H), 5,47-5,26 (m, 2H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,41-4,28 (m, 1H), 4,21-4,04

(m, 2H), 3,95-3,73 (m, 1H), 2,82-2,47 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,37-1,21 (m, 3H), 1,12 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (48,00 g, 95,77 mmol) en DCM (380 mL) se agregó TFA (96 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (33,10 g, 88%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{31}ClN_2O_2S$ [M + 1]$^+$: 399, 401 (3 : 1), encontrado 399, 401 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,08-5,93 (m, 1H), 5,44-5,21 (m, 2H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,34-4,22 (m, 2H), 3,43 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,69-1,51 (m, 3H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 26. Intermediario 26 (*N*-[(1-acetilpiperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida)

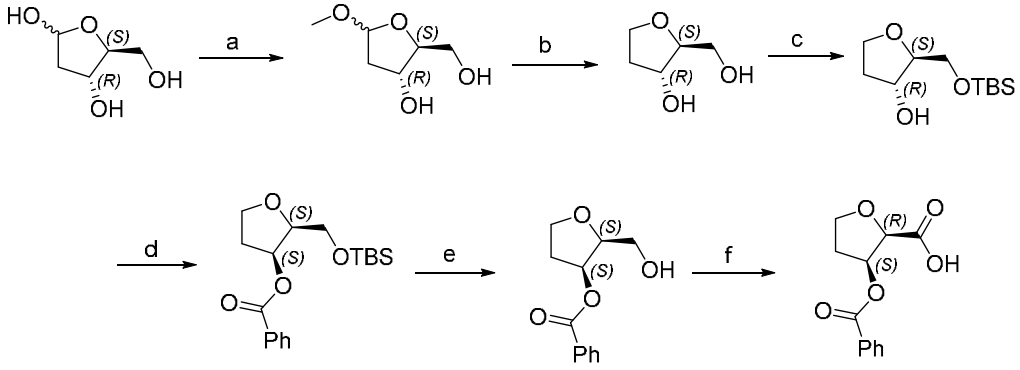


Etapa a:

A una solución agitada de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,30 g, 0,91 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (0,41 g, 1,82 mmol) en THF (10 mL) se agregó 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,22 g, 1,82 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar *N*-[(1-acetilpiperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,27 g, 68%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), encontrado 433, 435 (3 : 2).

Ejemplo 27. Intermediario 27 ((ácido *2R,3S*)-3-(benzoiloxi)oxolan-2-carboxílico)



Etapa a:

A una solución de (*4R,5S*)-5-(hidroximetil)oxolan-2,4-diol (15,00 g, 111,83 mmol) en MeOH (130 mL) se agregó H_2SO_4 (1,49 mL, 27,95 mmol, 97%) en MeOH (20 mL) a 0 °C. La reacción se agitó por 16 h a 0 °C a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se lavó con MeOH (3 x 20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/4) para proporcionar (*2S,3R*)-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol como un aceite amarillo ligero (15,00 g, 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,64 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,53 (dt, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H).

Etapa b:

Una solución de (*2S,3R*)-2-(hidroximetil)-5-metoxioxolan-3-ol (5,00 g, 33,75 mmol) y bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (17,37 g, 67,48 mmol) en ACN (5 mL) se agitó por 5 h a 80 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregaron Et_3SiH (19,62 g, 168,74 mmol) y TMSOTf (37,50 g, 168,72 mmol) a la mezcla anterior en porciones durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (30 mL) a 0 °C y se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La

mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar (*2S,3R*)-2-(hidroximetil)oxolan-3-ol como un semi-sólido amarillo ligero (1,40 g, 35%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,93-4,77 (m, 1H), 4,71-4,54 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,57 (td, *J* = 5,3, 2,9 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H).

Etapa c:

A una solución agitada de (*2S,3R*)-2-(hidroximetil)oxolan-3-ol (1,30 g, 11,01 mmol) e imidazol (0,76 g, 11,12 mmol) en DMF (8 mL) se agregó TBDMSCl (1,66 g, 11,01 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar (*2S,3R*)-2-[[(*terc-butilo*dimetilsilil)oxi]metil]oxolan-3-ol como un aceite incoloro (1,54 g, 60%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 6H).

Etapa d:

A una solución agitada de (*2S,3R*)-2-[[(*terc-butilo*dimetilsilil)oxi]metil]oxolan-3-ol (0,82 g, 3,53 mmol) y ácido benzoico (0,56 g, 4,59 mmol) en THF (8 mL) se agregaron Ph_3P (1,85 g, 7,05 mmol) y DEAD (1,23 g, 7,06 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (6/1) para proporcionar benzoato de (*2S,3S*)-2-[[(*terc-butilo*dimetilsilil)oxi]metil]oxolan-3-il como un aceite incoloro (1,00 g, 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (dt, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 2H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,72-5,59 (m, 1H), 4,20-4,01 (m, 1H), 4,01-3,81 (m, 1H), 3,96 (td, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 6,3, 2,0 Hz, 2H), 2,48-2,32 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,05--0,05 (m, 6H).

Etapa e:

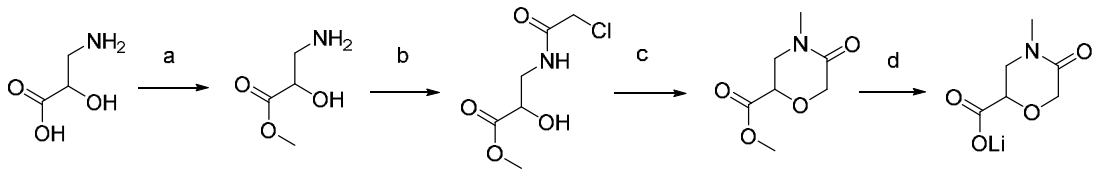
A una solución agitada de benzoato de (*2S,3S*)-2-[[(*terc-*

*butilo*dimetilsilil)oxi]metil]oxolan-3-il (0,50 g, 1,49 mmol) en THF (3 mL) y HOAc (0,1 mL) se agregó TBAF (2,97 mL, 2,970 mmol, 1 M en THF) a temperatura ambiente. La reacción se agitó temperatura ambiente por 3 h. La reacción se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/4) para proporcionar benzoato de (*2S,3S*)-2-(hidroximetil)oxolan-3-ilo como un aceite incoloro (0,30 g, 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96-7,91 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,51-5,46 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H).

Etapa f:

A una solución agitada de benzoato de (*2S,3S*)-2-(hidroximetil)oxolan-3-ilo (0,34 g, 1,53 mmol) y acetato de (acetiloxi)(fenil)-lambda3-yodanilo (0,74 g, 2,30 mmol) en ACN (3 mL) y agua (3 mL) se agregó TEMPO (48 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla resultante se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar ácido (*2R,3S*)-3-(benzoiloxi)oxolan-2-carboxílico como un aceite incoloro (0,20 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 8,07-7,81 (m, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,93-5,64 (m, 1H), 4,69-4,51 (m, 1H), 4,17-3,84 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 1H).

Ejemplo 28. Intermediario 28 (litio 4-metil-5-oxomorfolin-2-carboxilato)



Etapa a:

A una mezcla agitada de isoserina (50,00 g, 475,77 mmol) en MeOH (300 mL) se agregó $SOCl_2$ (41. mL, 570,97 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró

bajo presión reducida para proporcionar 3-amino-2-hidroxipropanoato de metilo como un sólido blancuzco (50,00 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_4H_9NO_3$ $[M + H]^+$: 120, encontrado 120; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,50 (dd, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 1H), (dd, *J* = 13,0, 8,3 Hz, 1H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-amino-2-hidroxipropanoato de metilo (22,50 g, 188,89 mmol) y Et_3N (57,34 g, 566,66 mmol) en DCM (300 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (21,33 g, 188,89 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/2) para proporcionar 3-(2-cloroacetamido)-2-hidroxipropanoato de metilo como un sólido amarillo (13,00 g, 35%): LCMS (ESI) calculado para $C_6H_{10}ClNO_4$ $[M + H]^+$: 196, 198 (3 : 1), encontrado 196, 198 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97 (s, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79-3,62 (m, 2H), 3,26 (s, 1H).

Etapa c:

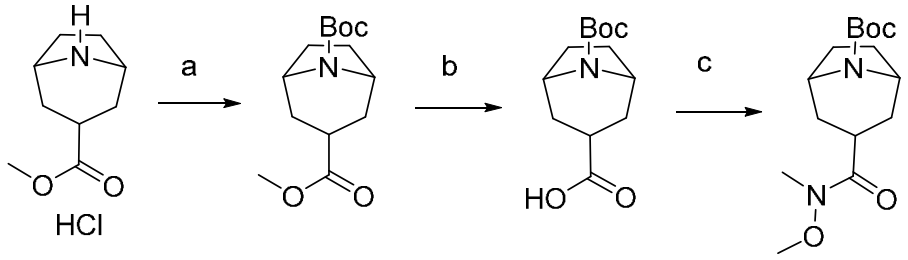
A una solución agitada de 3-(2-cloroacetamido)-2-hidroxipropanoato de metilo (5,00 g, 25,56 mmol) en THF (300 mL) se agregó *t*-BuOK (5,74 g, 51,15 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después que el material de agitación se consumió completamente, se agregó MeI (4,35 g, 30,65 mmol) en la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h adicional. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar metil 4-metil-5-oxomorfolin-2-carboxilato como un semi-sólido amarillo ligero (0,90 g, 20%): LCMS (ESI) calculado para $C_7H_{11}NO_4$ $[M + H]^+$: 174, encontrado 174; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,61 (dd, *J* = 7,5, 4,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (dd, *J* = 6,2, 4,1 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-metil-5-oxomorfolin-2-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,87 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó una solución de $LiOH·H_2O$ (73 mg, 1,73 mmol) en agua (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 40 °C por 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-metil-5-oxomorfolin-2-carboxilato de litio como un sólido blancuzco (0,14 g, crudo), el

cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_6H_9NO_4$ $[M + H]^+$: 160, encontrado 160.

Ejemplo 29. Intermediario 29 (3-[metoxi(metil)carbamoil]-8-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-carboxilato *terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de 8-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,91 mmol) y Et_3N (1,20 g, 11,86 mol) en DCM (10 mL) se agregó Boc_2O (1,60 g, 7,33 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La solución acuosa aislada se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 8-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3,8-dicarboxilato de 3-metilo 8-*de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (1,30 g, 99%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{23}NO_4$ $[M + H -15]^+$: 255, encontrado 255.

Etapa b:

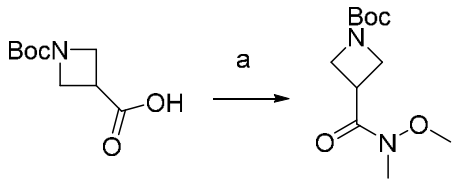
A una solución agitada de 8-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3,8-dicarboxilato de 3-metil 8-*de terc-butilo* (1,30 g, 4,83 mol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución de NaOH (0,39 g, 9,65 mol) en H_2O (0,5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido cítrico a pH 3 y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (ácido 8-[(*terc*-butoxi)carbonil]-8-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxílico) como un aceite amarillo ligero (1,20 g, 97%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{21}NO_4$ $[M + Na]^+$: 278, encontrado 278; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40-4,21 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,73-

1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de ácido 8-[(*terc*-butoxi)carbonil]-8-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxílico (1,20 g, 4,70 mmol) y Et_3N (0,95 g, 9,40 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron CDI (0,91g, 5,64 mmol) y clorhidrato de *N,O*-metoxi(metil)amina (0,69 g, 7,05 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 3-[metoxi(metil)carbamoil]-8-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (1,10 g, 69% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{26}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 243, encontrado 243; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40-4,23 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 3H), 3,35-3,21 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,18-1,93 (m, 4H), 1,81-1,56 (m, 4H), 1,56-1,44 (m, 9H).

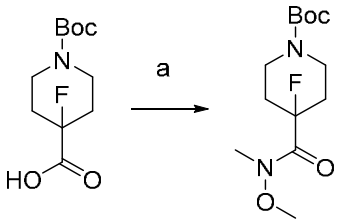
Ejemplo 30. Intermediario 30 (3-[metoxi(metil)carbamoil]azetidin-1-carboxilato *terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]azetidin-3-carboxílico (2,00 g, 9,94 mmol) y CDI (1,80 g, 10,9 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron Et_3N (1,20 g, 11,93 mmol) y clorhidrato de *N,O*-metoxi(metil)amina (0,90 g, 14,91 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 3-[metoxi(metil)carbamoil]azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (2,10 g, 78%): LCMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{20}N_2O_4$ $[M + H - 56]^+$: 189, encontrado 189; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4,14-3,99 (m, 4H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

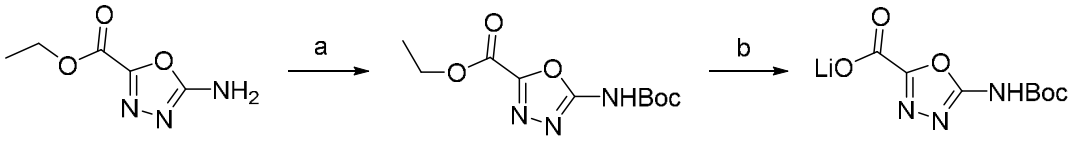
Ejemplo 31. Intermediario 31 (4-fluoro-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato *terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-fluoropiperidin-4-carboxílico (2,00 g, 8,09 mmol) y CDI (2,60 g, 16,18 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron Et_3N (2,50 g, 24,27 mmol) y clorhidrato de *N,O*-metoxi(metil)amina (1,00 g, 16,18 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 4-fluoro-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite incoloro (1,50 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{23}FN_2O_4$ [M + H - 56]$^+$: 235, encontrado 235; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,01 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,21-3,01 (m, 1H), 2,06 (dd, *J* = 19,6, 10,9 Hz, 5H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 32. Intermediario 32 (5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de litio)



Etapa a:

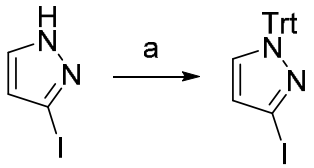
A una solución agitada de 5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,64 mmol) y Et_3N (0,19 g, 1,91 mmol) en DMF (1 mL) se agregó Boc_2O (0,17 g, 0,76 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua con 10

mmoL/L NH_4HCO_3 para proporcionar 5-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo como un aceite amarillo ligero (0,10 g, 55%): LCMS (ESI) calculado para $C_{10}H_{15}N_3O_5$ [M + H - 56]$^+$: 202, encontrado 202; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 3,1 Hz, 9H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 5-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0,16 g, 0,62 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó una solución de $LiOH·H_2O$ (78 mg, 1,87 mmol) en agua en MeOH (3 mL) se agregó una solución de $LiOH·H_2O$ (48 mg, 1,15 mmol) en H_2O (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de litio como un sólido blancuzco (0,16 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_8H_{11}N_3O_5$ [M + H]$^+$: 230, encontrado 230; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 2,50 (s, 9H).

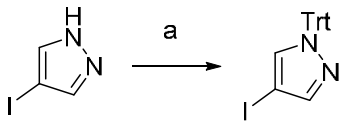
Ejemplo 33. Intermediario 33 (3-yodo-1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol)



Etapa a:

A una solución agitada de 3-yodo-1*H*-pirazol (0,50 g, 2,59 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron TrtCl (0,86 g, 3,09 mmol) y Et_3N (0,52 g, 5,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (12/1) para proporcionar 3-yodo-1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol como un sólido blancuzco (0,60 g, 48%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,10 (m, 15H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H).

Ejemplo 34. Intermediario 34 (4-yodo-1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol)

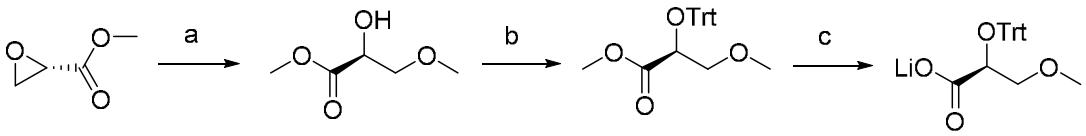


Etapa a:

A una solución agitada de 4-yodo-1*H*-pirazol (0,50 g, 2,59 mmol) en

DCM (5 mL) se agregaron TrtCl (0,86 g, 3,09 mmol) y Et_3N (0,52 g, 5,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 4-yodo-1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol como un sólido blancuzco (0,80 g, 64%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 9H), 7,07-7,00 (m, 6H).

Ejemplo 35. Intermediario 35 ((*S*)-3-metoxi-2-(tritiloxi)propanoato de litio)



Etapa a:

A una solución agitada de (2*S*)-oxiran-2-carboxilato de metilo (2,00 g, 19,59 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó $Mg(OSO_2CF_3)_2$ (3,15 g, 9,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar (2*S*)-2-hidroxi-3-metoxipropanoato de metilo como un aceite amarillo ligero (1,50 g, 46%): LCMS (ESI) calculado para $C_5H_{10}O_4$ $[M + H]^+$: 135, encontrado 135; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,65 (brs, 1H).

Etapa b:

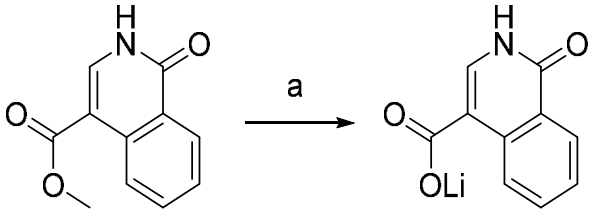
A una solución agitada de (2*S*)-2-hidroxi-3-metoxipropanoato de metilo (0,70 g, 5,22 mmol) y DMAP (64 mg, 0,52 mmol) en piridina (8 mL) se agregó TrtCl (1,60 g, 5,74 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó calentar a 80 °C y se agitó por 24 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar (2*S*)-3-metoxi-2-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo como un sólido blancuzco (0,80 g, 33%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45-7,19 (m, 15H), 4,16 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,53 (dd,

J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

Etapa c:

A una solución agitada de (2*S*)-3-metoxi-2-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo (0,80 g, 2,13 mmol) en MeOH (8 mL) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (0,45 g, 10,63 mmol) en agua (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-3-metoxi-2-(tritiloxi)propanoato de litio (0,80 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{22}O_4$ $[M + Na]^+$: 385, encontrado 385.

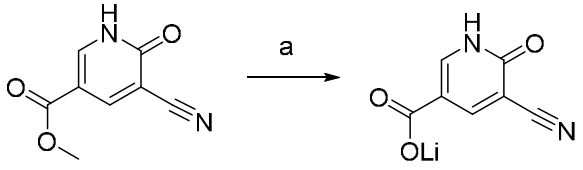
Ejemplo 36. Intermediario 36 (1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carboxilato de litio)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-oxo-2*H*-isoquinoline-4-carboxilato de metilo (0,20 g, 1,00 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (84 mg, 2,00 mmol) en agua (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carboxilato de litio (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{10}H_7NO_3$ $[M - H]^+$: 188, encontrado 188.

Ejemplo 37. Intermediario 37 (5-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de litio)

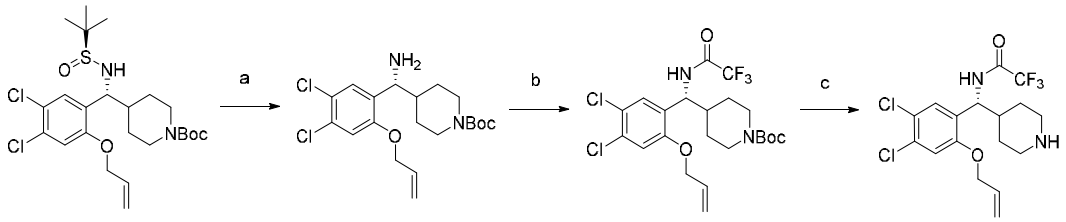


Etapa a:

A una solución agitada de 5-etinil-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de metilo (0,18 g, 1,00 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (84 mg, 2,00 mmol) en agua (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó

por 0,5 h a 40 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-ciano-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de litio (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_7H_4N_2O_3$ [M - H]$^+$: 163, encontrado 163.

Ejemplo 38. Intermediario 38 (*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La solución de reacción se ajustó el pH a 8 con Na_2CO_3 acuoso saturado a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(*R*)-amino[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo (0,40 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 415, 417 (3 : 2), encontrado 415, 417 (3 : 2).

Etapa b:

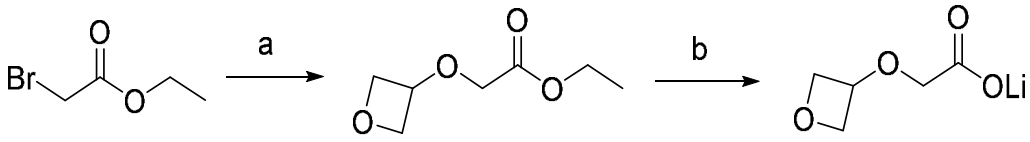
A una solución agitada de 4-[(*R*)-amino[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,40 g, 0,96 mmol) y Et_3N (0,29 g, 2,89 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFAA (0,24 g, 1,16 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C por 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para

proporcionar 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](2,2,2-trifluoroacetamido)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo (0,40 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4$ [M + Na]$^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,12-5,98 (m, 1H), 5,48-5,39 (m, 2H), 4,77 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,10 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 2,75-2,48 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,78 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,20 (m, 3H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](2,2,2-trifluoroacetamido)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,40 g, 0,78 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido amarillo ligero (0,30 g, 76% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ [M + H]$^+$: 411, 413 (3 : 2), encontrado 411, 413 (3 : 2).

Ejemplo 39. Intermediario 39 (2-(oxetan-3-iloxi)acetato de litio)



Etapa a:

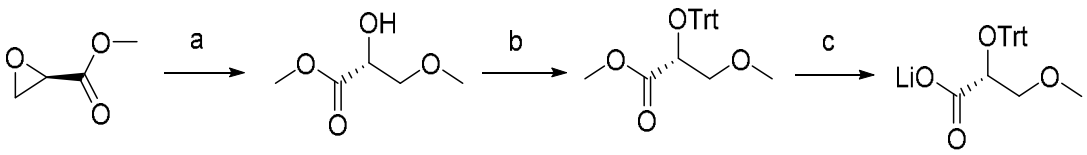
A una mezcla agitada de NaH (12,65 g, 316,16 mmol, 60%) en THF (300 mL) se agregó oxetan-3-ol (19,52 g, 263,47 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó 2-bromoacetato de etilo (44,00 g, 263,47 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (200 mL) y se extrajo con EA (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 x 100 mL) y se secaron

sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 2-(oxetan-3-iloxi)acetato de etilo como un aceite incoloro (25,00 g, 59%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,79-4,72 (m, 2H), 4,72-4,67 (m, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 2-(oxetan-3-iloxi)acetato de etilo (1,00 g, 6,24 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se agregó $LiOH·H_2O$ (0,29 g, 6,89 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(oxetan-3-iloxi)acetato de litio como un sólido blancuzco (0,70 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4,77-4,74 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 2H), 4,59-4,53 (m, 2H), 3,79 (s, 2H).

Ejemplo 40. Intermediario 40 ((*R*)-3-metoxi-2-(tritiloxi)propanoato de litio)



Etapa a:

A una solución agitada de (2*R*)-oxiran-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 9,80 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó $Mg(OSO_2CF_3)_2$ (1,58 g, 4,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar (2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropanoato de metilo como un aceite amarillo ligero (0,90 g, 55%): LCMS (ESI) calculado para $C_5H_{10}O_4$ $[M + H]^+$: 135, encontrado 135; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,33 (t, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,91-2,39 (brs, 1H).

Etapa b:

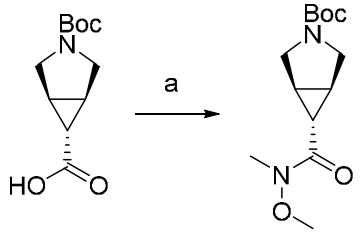
A una solución agitada de (2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropanoato de metilo (0,50 g, 3,73 mmol) y DMAP (46 mg, 0,37 mmol) en piridina (4 mL) se agregó TrtCl (1,14 g, 4,10 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 24 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20

mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar (2*R*)-3-metoxi-2-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo como un sólido blancuzco (0,60 g, 34%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49-7,09 (m, 15H), 4,16 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

Etapa c:

A una solución agitada de (2*R*)-3-metoxi-2-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo (0,60 g, 1,59 mmol) en MeOH (6 mL) se agregó una solución de $LiOH·H_2O$ (0,33 g, 7,97 mmol) en agua (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*R*)-3-metoxi-2-(tritiloxi)propanoato de litio (0,80 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{22}O_4$ [M + Na]$^-$: 385, encontrado 385.

Ejemplo 41. Intermediario 41 ((1*R*,5*S*,6*R*)-6-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato *terc-butilo*)

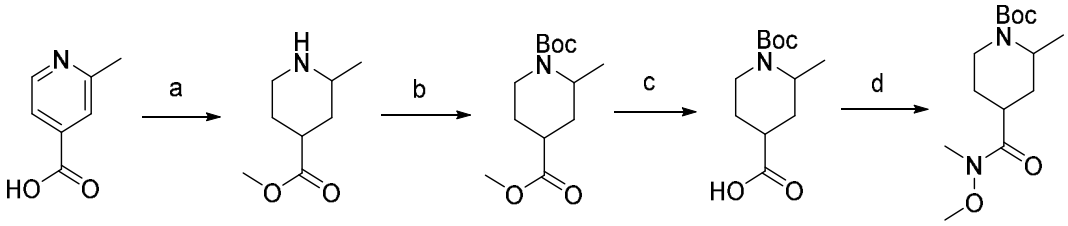


Etapa a:

A una solución agitada de ácido (1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-6-carboxílico (0,50 g, 2,20 mmol), HOBt (0,45 g, 3,30 mmol) y EDCI (0,63 g, 3,30 mmol) en DMF (6 mL) se agregaron clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,40 g, 4,11 mmol) y Et_3N (0,45 g, 4,40 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato *de terc-butilo* un

aceite amarillo ligero (0,30 g, 45%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{22}N_2O_4$ [M + H - 56]$^+$: 215, encontrado 215; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,76 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 42. Intermediario 42 (4-[metoxi(metil)carbamoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido 2-metilpiridin-4-carboxílico (2,00 g, 14,58 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó PtO_2 (0,40 g, 1,75 mmol) y HCl (6 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se desgasificó por tres veces bajo hidrógeno y se agitó a 30 °C por 16 h bajo H_2 (50 atm). La reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo ligero (2,00 g, 96%), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_8H_{15}NO_2$ [M + H]$^+$: 158, encontrado 158; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,51-3,43 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,77 (tt, *J* = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,77 (qd, *J* = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 2-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (2,00 g, 12,72 mmol) y Et_3N (2,57 g, 25,40 mmol) en DCM (10 mL) se agregó Boc_2O (4,16 g, 19,06 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-metil 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato 1-*de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (3,3 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI)

calculado para $C_{13}H_{23}NO_4$ [M + H - 56]$^+$: 202 encontrado 202; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,28-4,09 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,11 (td, *J* = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 2,76-2,51 (m, 1H), 2,10-1,86 (m, 3H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

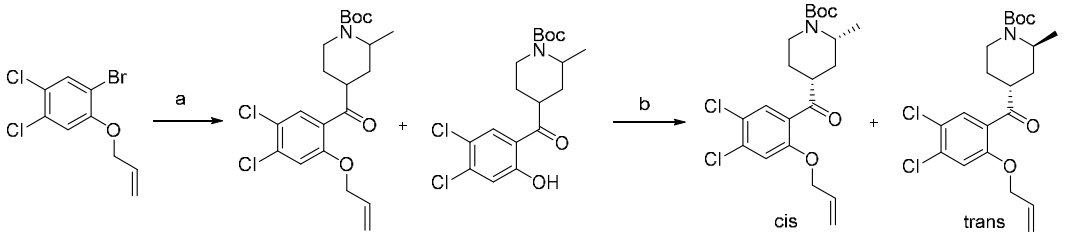
Etapa c:

A una solución agitada de 4-metil 2-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato 1-*de terc-butilo* (3,30 g, 12,82 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó una solución de NaOH (1,03 g, 25,75 mmol) en agua (2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 40 °C por 1 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL). La solución acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH 3, y después se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 23% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-2-metilpiperidin-4-carboxílico como un semi-sólido amarillo ligero (2,20 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{21}NO_4$ [M + H -56]$^+$: 188, encontrado 188.

Etapa d:

A una solución agitada de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-2-metilpiperidin-4-carboxílico (1,80 g, 7,40 mmol), HOBt (1,50 g, 11,10 mmol) y EDCI (1,80 g, 11,10 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,08 g, 11,10 mmol) y Et_3N (1,50 g, 14,80 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 4-[metoxi(metil)carbamoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (1,50 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{26}N_2O_4$ [M + H]$^+$: 287 encontrado 287; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,04-3,92 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 43. Intermediario 43a (4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* que contiene isómero cis, racémico); Intermediario 43b (4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* que contiene isómero trans, racémico)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (2,76 g, 9,78 mmol) en THF (10 mL) se agregó *i*-PrMgCl (4,86 mL, 9,72 mmol, solución 2M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C por 30 min. Después se agregó 4-[metoxi(metil)carbamoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,40 g, 4,89 mmol) en la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con NH4Cl acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un semi-sólido amarillo ligero (0,50 g, 24%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H -56]^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,17-5,98 (m, 1H), 5,56-5,28 (m, 2H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,23-4,02 (m, 1H), 3,93-3,78 (m, 1H), 3,56-3,39 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 10H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). y *de terc-butilo* 4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato como un aceite amarillo ligero (1,00 g, 53%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + H - 56]^+$: 332, 334 (3 : 2), encontrado 332, 334 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,30 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,21-4,02 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 3,50-3,37 (m, 1H), 3,25-3,06 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

A una mezcla agitada de 4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)-2-

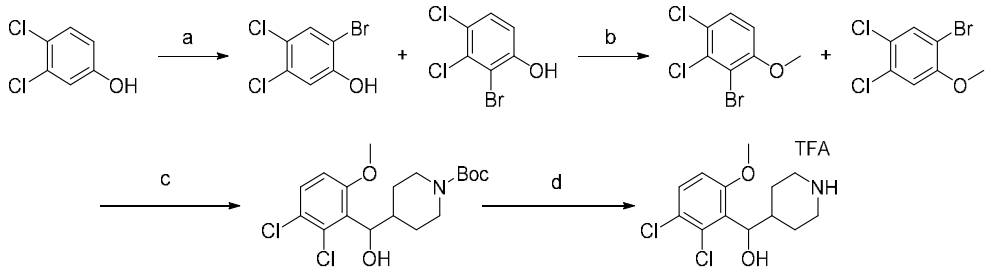
metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,00 g, 2,56 mmol) y K_2CO_3 (0,71 g, 5,15 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (0,47 g, 3,86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL) y la solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (1,00 g, 90%). La cantidad total de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* fue 1,50 g (72%).

Etapa b:

4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,50 g, 3,51 mmol) se separó bajo SFC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: CO_2: 75%, Fase Móvil B: MeOH: 25%; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Detector: UV: 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 3,29 min; RT_2: 3,85 min.

Se obtuvo el primer pico a 3,29 min del cual 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* que contiene dos enantiómeros cis se aisló como un semi-sólido amarillo ligero (0,50 g, 45%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ [M + H -56]$^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); y se obtuvo el segundo pico a 3,85 min del cual 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* que contiene dos enantiómeros trans se aislaron como un semi-sólido amarillo ligero (0,40 g, 36%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ [M + H -56]$^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2).

Ejemplo 44. Intermediario 44 ((ácido trifluoroacético de 2,3-dicloro-6-metoxifenil)(piperidin-4-il)metanol)



Etapa a:

A una solución agitada de 3,4-diclorofenol (100,00 g, 613,49 mmol) en DCM (1000 mL) se agregó Br_2 (98,04 g, 613,49 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (500 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (6 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 400 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de 2-bromo-4,5-diclorofenol y 2-bromo-3,4-diclorofenol (100 g, crudo) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa b:

A una mezcla cruda de 2-bromo-4,5-diclorofenol y 2-bromo-3,4-diclorofenol (32 g, 125,04 mmol, 1 equiv) y K_2CO_3 (54,9 g, 396,87 mmol, 3 equiv) en MeCN (210 mL) se agregó MeI (16,5 mL, 116,05 mmol, 2 equiv) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para proporcionar 2-bromo-3,4-dicloro-1-metoxibenceno (8,7 g, 25,7%) como un sólido blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (dd, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), y 1-bromo-4,5-dicloro-2-metoxibenceno (24,3 g, 71,77%) como un sólido blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

Etapa c:

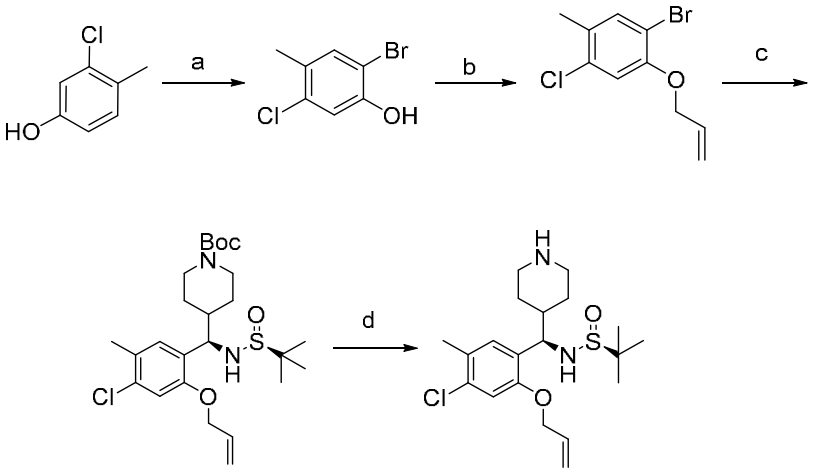
A una solución de 2-bromo-3,4-dicloro-1-metoxibenceno (0,80 g, 3,13 mmol) en THF (8 mL) se agregó *i*-PrMgCl (2,0 mL, 19,76 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a 0 °C por 0,5 h. Después se agregó por goteo una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,67 g, 3,13 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a 0 °C por 0,5 h adicional, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 0,5 h adicional bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EA (2 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/2) para proporcionar

4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como una espuma blancuzca (1,00 g, 82%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}Cl_2NO_4$ [M + Na]$^+$: 412, 414 (3 : 2), encontrado 412, 414 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,70 (td, *J* = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 2,59 (td, *J* = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 2,17-1,97 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42-1,24 (m, 3H).

Etapa d:

A una solución de 4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 1,28 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se concentró para proporcionar ácido (2,3-dicloro-6-metoxifenil)(piperidin-4-il) metanoltrifluoroacético como un aceite incoloro (0,60 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 290, 292 (3 : 2), encontrado 290, 292 (3 : 2).

Ejemplo 45. Intermediario 45 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4-cloro-5-metilfenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 3-cloro-4-metilfenol (0,50 g, 3,51 mmol) en HOAc (5 mL) se agregó Br_2 (0,56 g, 3,51 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La solución de reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar

2-bromo-5-cloro-4-metilfenol como un sólido blancuzco (0,70 g, 90%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 2-bromo-5-cloro-4-metilfenol (0,70 g, 3,16 mmol) y K_2CO_3 (0,87 g, 6,32 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (0,50 g, 4,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó calentar a 40 °C y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para proporcionar 1-bromo-4-cloro-5-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un sólido blancuzco (0,45 g, 54%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,58-5,40 (m, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,59 (dt, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H).

Etapa c:

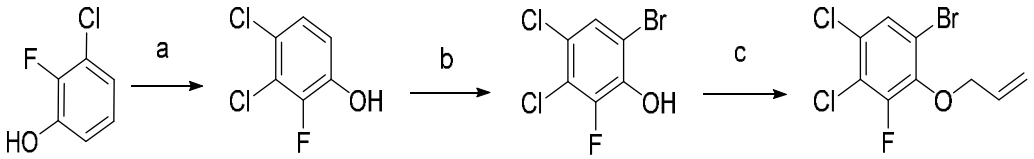
A una solución agitada de 1-bromo-4-cloro-5-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (0,43 g, 1,64 mmol) en THF (4 mL) se agregó *n*-BuLi (0,76 mL, 1,90 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 min, una solución de 4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,40 g, 1,26 mmol) en THF (2 mL) se agregó por goteo a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 h adicional. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/5) para proporcionar 4-((*R*)-(2-(aliloxi)-4-cloro-5-metilfenil)(((*S*)-*terc-butilo*sulfinil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,18 g, 30%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{39}ClN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 499, 501 (3 : 1), encontrado 499, 501 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09-5,99 (m, 1H), 5,50-5,27 (m, 2H), 4,61-4,45 (m, 2H), 4,42-3,82 (m, 4H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,92-1,91 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-((*R*)-(2-(aliloxi)-4-cloro-5-metilfenil)(((*S*)-

*terc-butilo*sulfinil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,18 g, 0,38 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4-cloro-5-metilfenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,10 g, 70%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{31}ClN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 1), encontrado 399, 401 (3 : 1).

Ejemplo 46. Intermediario 46 (1-bromo-4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno)



Etapa a:

A una solución de 3-cloro-2-fluorofenol (1,50 g, 10,23 mmol) en MeCN (60 mL) y TFA (1,00 mL) se agregó NCS (1,37 g, 10,24 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3,4-dicloro-2-fluorofenol como un sólido blancuzco (1,60 g, 86%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H).

Etapa b:

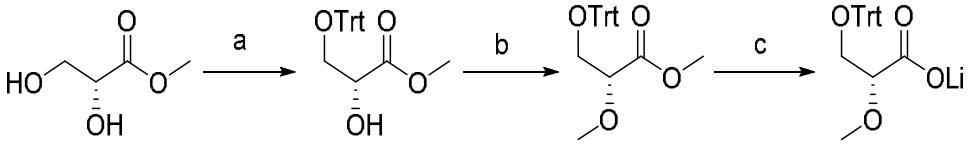
A una solución agitada de 3,4-dicloro-2-fluorofenol (1,60 g, 8,84 mmol) en AcOH (20 mL) se agregó Br_2 (1,55 g, 9,72 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). Después la mezcla de reacción se extrajo con EA (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (2 x 50 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL). Después solución se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 6-bromo-3,4-dicloro-2-fluorofenol como

sólido blancuzco (1,80 g, 78%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H).

Etapa c:

A una mezcla agitada de 6-bromo-3,4-dicloro-2-fluorofenol (1,80 g, 6,97 mmol) y K_2CO_3 (2,00 g, 14,47 mmol) en DMF (20 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (1,26 g, 10,39 mmol) a temperatura ambiente. Después la reacción se agitó a 40 °C por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para proporcionar 1-bromo-4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un líquido incoloro (1,70 g, 82%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,18-6,03 (m, 1H), 5,47-5,37 (m, 1H), 5,32 (dd, *J* = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121,32.

Ejemplo 47. Intermediario 47 ((*R*)-2-metoxi-3-(tritiloxi)propanoato de litio)



Etapa a:

A una solución agitada de (2*R*)-2,3-dihidroxipropanoato de metilo (0,50 g, 4,16 mmol) y (clorodifenilmetil)benceno (3,50 g, 12,5 mmol) en DCM (4 mL) se agregaron DMAP (30 mg, 0,25 mmol) y Et_3N (1,26 g, 12,5 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 72 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (8/1) para proporcionar (2*R*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato como un sólido blancuzco de metilo (0,10 g, 6%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,29 (m, 15H), 4,31 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 14,0, 3,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa b:

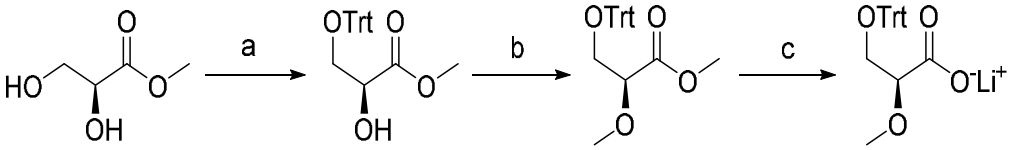
A una solución agitada de (2*R*)-2-hidroxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de

metilo (0,50 g, 1,38 mmol) y CH_3I (1 mL) en Et_2O (5 mL) se agregó Ag_2O (0,96 g, 4,14 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (6/1) para proporcionar (2*R*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo como un sólido blancuzco (0,40 g, 77%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{24}O_4$ $[M + Na]^+$: 399, encontrado 399; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,21 (m, 15H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,53 (s, 3H).

Etapa c:

A una mezcla agitada de (2*R*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo (50 mg, 0,13 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó una solución de $LiOH·H_2O$ (9 mg, 0,4 mmol) en H_2O (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2*R*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de litio (50 mg, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{22}O_4$ $[M + Na]^+$: 385, encontrado 385.

Ejemplo 48. Intermediario 48 ((2*S*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de litio)



Etapa a:

A una solución agitada de (2*S*)-2,3-dihidroxipropanoato de metilo (1,00 g, 8,32 mmol) y (clorodifenilmetil)benceno (2,50 g, 9,16 mmol) en DCM (10 mL) se agregaron Et_3N (1,26 g, 12,5 mmol) y DMAP (61 mg, 0,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA

(5/1) para proporcionar (2*S*)-2-hidroxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo como un sólido blancuzco (1,00 g, 33%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,39 (m, 5H), 7,33 (dt, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 5H), 7,33-7,22 (m, 5H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,38 (dd, *J* = 9,4, 3,4 Hz, 1H).

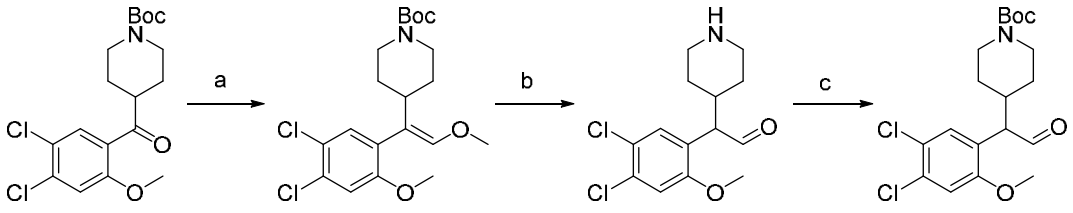
Etapa b:

A una solución agitada de (2*S*)-2-hidroxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo (0,50 g, 1,38 mmol) y CH_3I (1 mL) en Et_2O (5 mL) se agregó Ag_2O (0,96 g, 4,14 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 25 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (6/1) para proporcionar (2*S*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo como un sólido blancuzco (0,40 g, 77%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{24}O_4$ [M + Na]$^+$: 399, encontrado 399; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,42 (m, 6H), 7,36-7,25 (m, 6H), 7,29-7,21 (m, 3H), 3,97 (dd, *J* = 5,4, 4,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,45-3,36 (m, 2H).

Etapa c:

A una solución agitada de (2*S*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de metilo (0,20 g, 0,53 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó $LiOH·H_2O$ (38 mg, 1,59 mmol) en H_2O (1 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2*S*)-2-metoxi-3-(trifenilmetoxi)propanoato de litio como un sólido blancuzco (0,10 g, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{22}O_4$ [M + Na]$^+$: 385, encontrado 385.

Ejemplo 49. Intermediario 49 (4-(1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-oxOEtil)piperidin-1-carboxilato *terc-butilo*)



Etapa a:

A una mezcla agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (12,36 g, 36,06 mmol) en THF (60 mL) se agregó *n*-BuLi (10,30 mL, 25,75 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 30 min a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una solución de 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (2,00 g, 5,15 mmol) en THF (5 mL) por goteo durante 5 min a -78 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 h adicional a -78 °C. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (80 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-metoxietenil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (1,60 g, 59%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), encontrado 416, 418 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,74-2,58 (m, 4H), 1,71-1,53 (m, 5H), 1,46 (d, *J* = 1,3 Hz, 9H).

Etapa b:

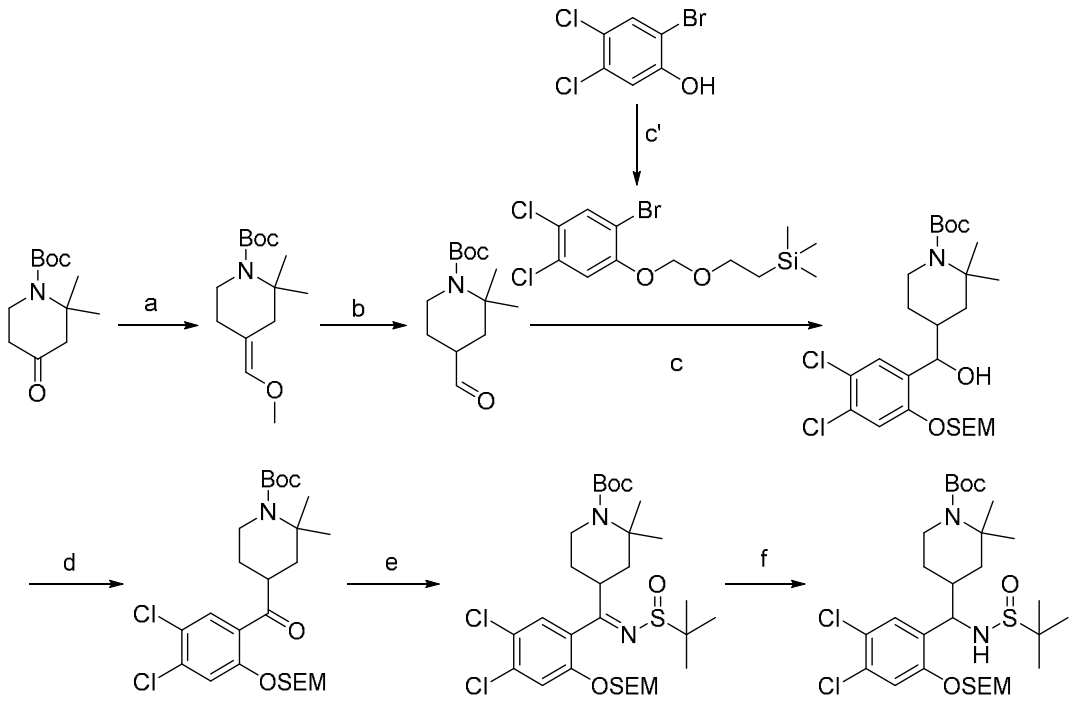
A una solución agitada de 4-[(*E*)-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-metoxietenil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,80 g, 4,32 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 10 mL) por goteo a 0 °C. Después la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante cruda se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 302, 304 (3 : 2), encontrado 302, 304 (3 : 2)

Etapa c:

A una mezcla agitada de 2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-(piperidin-4-il)acetaldehído (1,50 g, 4,96 mmol) en THF (15 mL) y NaHCO3 acuoso saturado (20 mL) se agregó Boc_2O (1,62 g, 7,445 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-oxOEtil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (1,30 g, 65%): LCMS (ESI)

calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2NO_4$ [M + H]$^+$: 402, 404 (3 : 2), encontrado 402, 404 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,04 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,66 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,89 (dt, *J* = 13,3, 2,9 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 1H), 1,26-1,16 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 1H).

Ejemplo 50. Intermediario 50 (4-[(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1508 mg, 4,40 mmol) en THF (7 mL) se agregó *n*-BuLi (2,5 mL, 38,46 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C por 1 h. Después una solución de 2,2-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1 g, 4,40 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo a -20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EA (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar

4-(metoximetilideno)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite incoloro (0,80 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{25}NO_3$ [M + H]$^+$: 256, encontrado 256; ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol) δ 5,97 (d, *J* = 24,0 Hz, 1H), 3,62-3,45 (m, 5H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,46 (d, *J* = 1,7 Hz, 9H), 1,38 (d, *J* = 2,7 Hz, 6H).

Etapa b:

A una solución de 4-(metoximetilideno)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,80 g, 3,13 mmol) en THF (10 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 4 h. Después la mezcla de reacción se basificó a pH 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, después Boc_2O (821 mg, 3,76 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 4-formil-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como aceite incoloro (360 mg, 48%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{23}NO_3$ [M + H]$^+$: 242, encontrado 242.

Etapa c':

A una solución agitada de 2-bromo-4,5-diclorofenol (31,00 g, 128,15 mmol) y [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (32,00 g, 192,23 mmol) en DCM (100 mL) se agregó DIEA (49,70 g, 384,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La reacción se apagó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (50/1) para proporcionar [2-(2-bromo-4,5-diclorophenoximetoxi)etil]trimetilsilano (44,00 g, 83%) como un aceite amarillo ligero: 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución de [2-(2-bromo-4,5-diclorophenoximetoxi)etil]trimetilsilano (producto de Etapa C) (0,69 g, 1,86 mol) en THF (7 mL) se agregó por goteo *i*-PrMgCl (0,2 mL, 1,61 mmol, 2 M en THF) a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se agitó a -10 °C por 0,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución de 4-formil-2,2-dimetilpiperidin-1-

carboxilato *de terc-butilo* (300 mg, 1,24 mmol) en THF (3 mL) se agregó por goteo a la solución resultante a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 10 mL). La fase orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (9/1) para proporcionar 4-[(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)(hidroxi)metil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite incoloro (0,20 g, 30%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{41}Cl_2NO_5Si$ $[M + H]^+$: 534, 536 (3 : 2), encontrado 534, 536 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,71-3,50 (m, 2H), 3,46-3,28 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,40 (s, 2H), 0,04 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución de 4-[(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)(hidroxi)metil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,18 g, 0,34 mmol) en DCM (8 mL) se agregó Reactivo Dess-Martin (0,14 g, 0,34 mmol) en tres porciones a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado, y después se extrajo con DCM (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)carbonil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite incoloro (0,16 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{39}Cl_2NO_5Si$ $[M + H]^+$: 532, 534 (3 : 2), encontrado 532, 534 (3 : 2).

Etapa e:

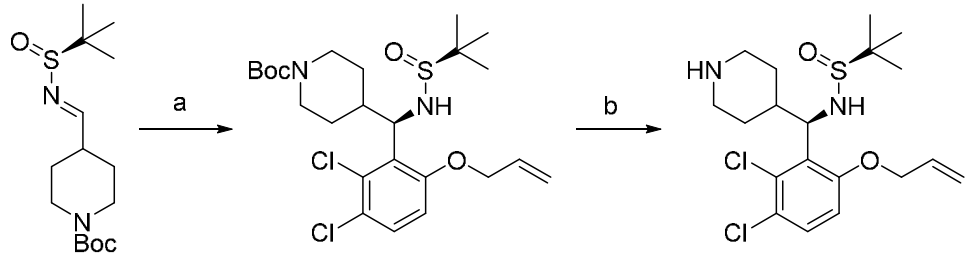
A una solución de 4-(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]benzoil)-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,16 g, crudo) en THF (10 mL) se agregó 2-metilpropan-2-sulfinamida (44 mg, 360 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (0,90 g, 3,95 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 15 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL). El sólido se formó y se filtró. El filtrado se extrajo con EA (2 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración,

el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite incoloro (0,20 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{48}Cl_2N_2O_5SSi$ $[M + Na]^+$: 657, 659 (3 : 2), encontrado 657, 659 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución de 4-[(1*E*)-(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,20 g, 0,31 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (58 mg, 1,54 mmol) en 5 porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar *de* 4-[(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *terc-butilo* como un aceite incoloro (75 mg, 37%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{50}Cl_2N_2O_5SSi$ $[M + Na]^+$: 659, 661 (3 : 2), encontrado 659, 661 (3 : 2).

Ejemplo 51. Intermediario 51 ((*S*)-*N*-((*R*)-(6-(aliloxi)-2,3-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

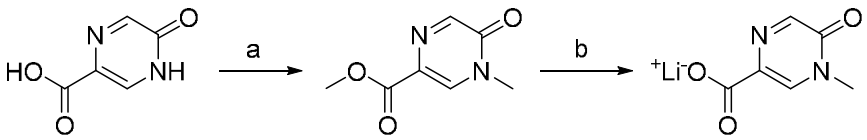
A una solución agitada de 1,2-dicloro-3-yodo-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (1,25 g, 3,80 mmol) en THF (10 mL) se agregó *n*-BuLi (1,2 mL, 3,80 mmol, 2,5 M en hexano) a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 min a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,80 g, 2,53 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó por 1 h adicional a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno.

La reacción se apagó con agua (40 mL) a -65 °C y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (7/1) para proporcionar 4-((*R*)-(6-(aliloxi)-2,3-diclorofenil)(((*S*)-*terc-butilo*sulfinil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,80 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 6,11-5,94 (m, 1H), 5,49-5,28 (m, 2H), 4,79 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,68-4,50 (m, 3H), 4,36-3,91 (m, 3H), 2,77-2,47 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34-1,22 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,80 g, 1,54 mmol) en DCM (6 mL) se agregó TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (6 mL) y se neutralizó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,60 g, 74%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), encontrado 419, 421 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,31 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,49-5,34 (m, 2H), 4,81 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,67-4,50 (m, 3H), 3,26 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,68-2,36 (m, 5H), 2,13 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H).

Ejemplo 52. Intermediario 52 (4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-carboxilato de litio)



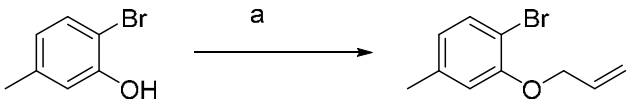
Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido 5-oxo-4*H*-pirazin-2-carboxílico (3,00 g, 21,41 mmol) y K_2CO_3 (14,8 g, 1,07 mol) en DMF (30 mL) se agregó CH_3I (15,2 g, 1,08 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (5 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 80 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar metil 4-metil-5-oxopirazin-2-carboxilato como un sólido marrón oscuro (2,50 g, 69%): LCMS (ESI) calculado para $C_7H_8N_2O_3$ $[M + H]^+$: 169, encontrado 169; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 4-metil-5-oxopirazin-2-carboxilato de metilo (0,60 g, 3,57 mmol) en MeOH (7 mL) se agregó una solución de LiOH (0,26 g, 10,71 mmol) en H_2O (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar por 20 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para $C_6H_6N_2O_3$ $[M + H]^+$: 155, encontrado 155.

Ejemplo 53. Intermediario 53 (1-bromo-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno)

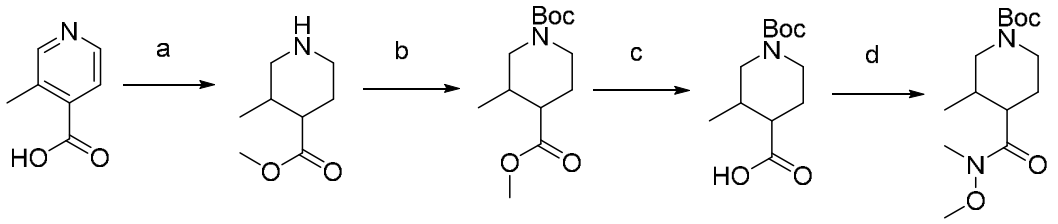


Etapa a:

A una solución agitada de 2-bromo-5-metilfenol (2,00 g, 10,69 mmol) en DMF (20 mL) se agregaron K_2CO_3 (2,96 g, 21,41 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1,94 g, 16,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 1-bromo-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite amarillo ligero (1,29 g, 53%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*

= 1,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,16-6,02 (m, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 54. Intermediario 54 (4-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo*)



Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido 3-metilpiridin-4-carboxílico (2,00 g, 14,58 mmol) y HCl (6 *N,* 3 mL) en MeOH (15 mL) se agregó PtO_2 (0,33 g, 1,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 12 h a 50 °C bajo atmósfera de H_2 (50 atm). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar HCl 3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (2,30 g, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_8H_{15}NO_2$ $[M + H]^+$: 158, encontrado 158; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86-3,69 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,15-2,90 (m, 2H), 2,83 (q, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (2,30 g, 14,63 mmol) y Et_3N (2,96 g, 29,26 mmol) en THF (15 mL) y MeOH (30 mL) se agregó Boc_2O (4,79 g, 21,95 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (50 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 20% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 3-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc-butil* 4-metilo como un aceite amarillo (2,90 g, 77% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{23}NO_4$ $[M + H - 15]^+$: 243, encontrado 243; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,02 (s, 1H), 3,80 (dd, *J* = 13,3, 1,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,31-2,81 (m, 2H), 2,62 (dt, *J* = 10,5, 4,3 Hz, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,90 (dd, *J* = 6,8, 2,5 Hz, 3H).

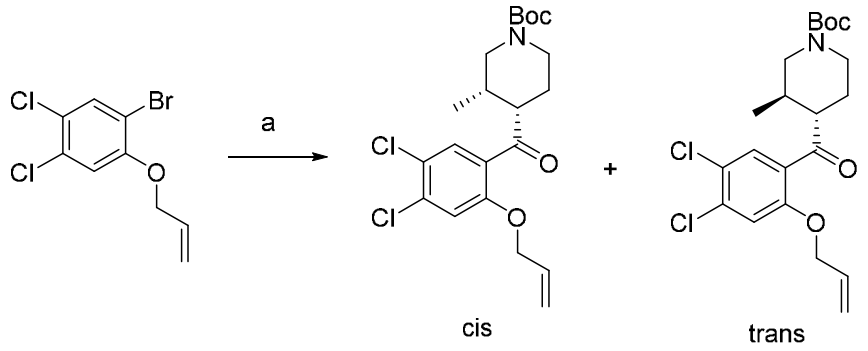
Etapa c:

A una solución agitada de 3-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc-butil* 4-metilo (2,70 g, 10,49 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó una solución de NaOH (0,83 g, 20,98 mmol) en H_2O (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente y se acidificó a pH 3 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-metilpiperidin-4-carboxílico como un aceite amarillo (1,30 g, 63%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{21}NO_4$ [M +Na]$^+$: 266, encontrado 266; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,70 (dd, *J* = 13,1, 3,6 Hz, 1H), 3,09-2,65 (m, 2H), 2,56 (dt, *J* = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,65-1,49 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Etapa d:

A una mezcla agitada de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-metilpiperidin-4-carboxílico (1,10 g, 4,52 mmol) y HOBt (0,91 g, 6,78 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron EDCI (1,30 g, 6,78 mmol), Et_3N (0,55 g, 5,43 mmol) y *N,O*-metoxi(metil)amina (0,30 g, 4,97 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 4-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite incoloro (1,00 g, 77%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{26}N_2O_4$ [M + H - 56]$^+$: 231 encontrado 231; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-3,89 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 4H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 55. Intermediario 55 ((3S,4S)-rel-4-(2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorobenzoil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo*; (3R,4S)-rel-4-(2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorobenzoil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo*)



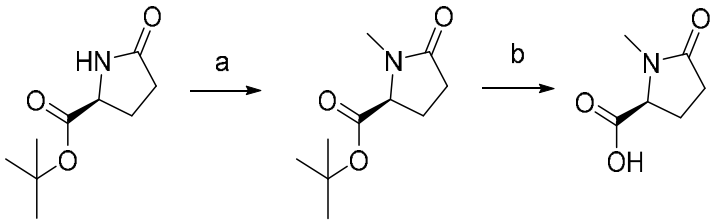
Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (2,12 g, 7,68 mmol) en THF (10 mL) se agregó *i*-PrMgCl (3,84 mL, 7,68 mmol, solución 2M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C por 30 min. Después una solución de 4-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,10 g, 3,84 mmol) en THF (8 mL) se agregó por goteo en la solución. Después de la adición, la solución resultante se agitó a 0 °C por 1 h adicional. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL). La mezcla de reacción se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de 4-(2-(aliloxi)-4,5-diclorobenzoil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* y 4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo*. El residuo se disolvió en DMF (10 mL) y K_2CO_3 (0,88 g, 6,37 mmol) y se agregó bromuro de alilo (0,77 g, 6,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* que contiene dos enantiómeros cis como un aceite amarillo ligero (0,90 g, 55%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H - 56]^+$ 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,15-5,97 (m, 1H), 5,52-5,38 (m, 2H), 4,69-4,54 (m, 2H), 4,25-4,03 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,68-3,52 (m,

1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 1H), 1,55-1,39 (m, 9H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Se aisló 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato) *de terc-butilo* que contiene dos enantiómeros trans como un aceite amarillo ligero (0,12 g, 7%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 450, 452 (3 : 2), encontrado 450, 452 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,11-5,93 (m, 1H), 5,44 (q, *J* = 11,2 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 1H), 1,56-1,32 (m, 9H), 0,82-0,75 (m, 3H).

Ejemplo 56. Intermediario 56 (ácido (2*S*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico)



Etapa a:

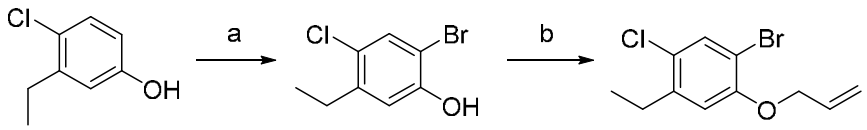
A se agitó solución de (2*S*)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 2,70 mmol) en THF (5 mL) se agregó NaH (0,22 g, 5,40 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 30 min a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó MeI (1,15 g, 8,10 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (2*S*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,34 g, 63%): LCMS (ESI) calculado para $C_{10}H_{17}NO_3$ $[2M + H]^+$: 399, encontrado 399; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,09-3,92 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (2*S*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato *de*

terc-butilo (50 mg, 0,25 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido (2*S*)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico como un aceite amarillo (64 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_6H_9NO_3$ $[M + H]^+$: 144, encontrado 144; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35-4,12 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,75-2,36 (m, 3H), 2,31-2,10 (m, 1H).

Ejemplo 57. Intermediario 57 (bromo-5-cloro-4-etil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno)



Etapa a:

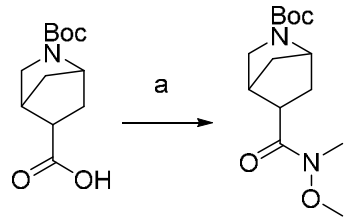
A una solución agitada de 4-cloro-3-etilfenol (3,00 g, 19,15 mmol) en DCM (20 mL) se agregó Br_2 (3,67 g, 22,96 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-4-cloro-5-etilfenol como un aceite incoloro (4,50 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,65 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-5-etilfenol (4,50 g, 19,10 mmol) y K_2CO_3 (5,28 g, 38,20 mmol) en DMF (40 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (3,47 g, 28,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 mL) y agua (50 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 1-bromo-5-cloro-4-etil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite incoloro (2,40 g, 45% en general dos etapas); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s,

1H), 6,96 (s, 1H), 6,16-5,91 (m, 1H), 5,53-5,38 (m, 1H), 5,35-5,21 (m, 1H), 4,73-4,48 (m, 2H), 2,72 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

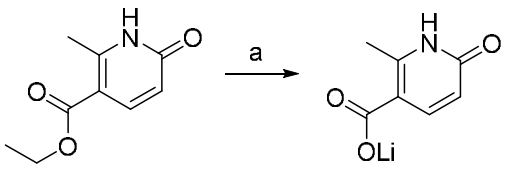
Ejemplo 58. Intermediario 58 (5-[metoxi(metil)carbamoil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato *de terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido 2-[(*terc*-butoxi)carbonil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-5-carboxílico (0,50 g, 2,07 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron EDCI (0,60 g, 3,11 mmol) y HOBt (0,42 g, 3,11 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 10 min a temperatura ambiente, a la mezcla anterior se agregaron clorhidrato de *N,O*-metoxi(metil)amina (0,30 g, 3,11 mmol) y Et_3N (0,63 g, 6,22 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 5 h a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 5-[metoxi(metil)carbamoil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo (0,31g, 52%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{24}N_2O_4$ [M + H - 56]$^+$: 229, encontrado 229; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,25 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,29 (dd, *J* = 9,9, 3,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,17-2,98 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,81 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

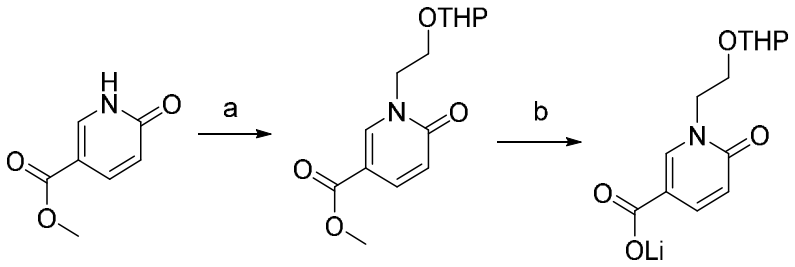
Ejemplo 59. Intermediario 59 (2-metil-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de litio)



Etapa a:

A una solución agitada de 2-metil-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,55 mmol) en MeOH (1 mL) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (46 mg, 1,10 mmol) en agua (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 40 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-metil-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de litio como un sólido blancuzco (0,15 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_7H_7NO_3$ $[M + H]^+$: 154, encontrado 154.

Ejemplo 60. Intermediario 60 (1-[2-(oxan-2-iloxi)etil]-6-oxopiridin-3-carboxilato de litio)



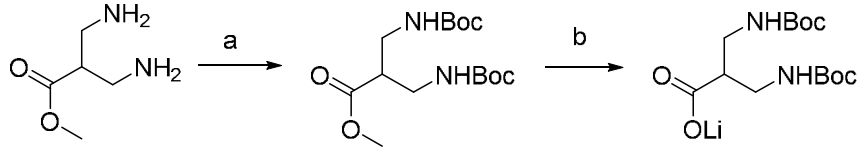
Etapa a:

A una solución agitada de 6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de metilo (0,50 g, 3,26 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaH (0,26 g, 6,53 mmol, 60% en aceite mineral) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 10 min. Después 2-(2-clorOEtoxi)oxano (1,61 g, 9,79 mmol) y NaI (97 mg, 0,65 mmol) se agregaron en la mezcla. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 70 °C y se agitó por 5 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 1-[2-(oxan-2-iloxi)etil]-6-oxopiridin-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (0,50 g, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{19}NO_5$ $[M + H]^+$: 282 encontrado 282; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s, 1H), 8,18 (dt, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,81-4,49 (m, 3H), 4,17-3,93 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 4H), 3,68-3,45 (m, 2H), 1,95-1,46 (m, 6H).

Etapa b:

A una solución agitada de 1-[2-(oxan-2-iloxi)etil]-6-oxopiridin-3-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,711 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (59 mg, 1,42 mmol) en agua (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 40 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-[2-(oxan-2-iloxi)etil]-6-oxopiridin-3-carboxilato de litio (0,16 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}NO_5$ $[M + Na]^+$: 290, encontrado 290.

Ejemplo 61. Intermediario 61 (3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoato de litio)



Etapa a:

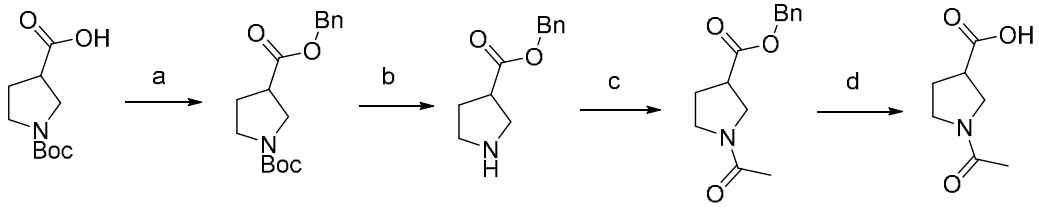
A una solución agitada de diclorhidrato de 3-amino-2-(aminometil)propanoato de metilo (0,50 g, 2,44 mmol) y Et_3N (0,74 g, 7,31 mmol) en DCM (5 mL) se agregó Boc_2O (1,17 g, 5,36 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoato de metilo como un aceite amarillo (1,00 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{28}N_2O_6$ $[M + H]^+$: 333, encontrado 333; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,73 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,23 (dt, *J* = 13,6, 5,7 Hz, 2H), 2,80-2,64 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoato de metilo (1,00 g, 3,00 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (0,25 g, 6,01 mmol) en agua (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 40 °C. Después del

enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoato de litio como un sólido blancuzco (1,00 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{26}N_2O_6$ $[M + H]^+$: 319, encontrado 319.

Ejemplo 62. Intermediario 62 (ácido 1-acetilpirrolidin-3-carboxílico)



Etapa a:

A una mezcla de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-carboxílico (4,20 g, 19,51 mmol) y K_2CO_3 (5,40 g, 39,07 mmol) en DMF (10 mL) se agregó (bromometil)benceno (5,00 g, 29,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-bencil 1-*terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (2,77 g, 47%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}NO_4$ $[M + Na]^+$: 328, encontrado 328; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-bencil 1-*terc-butilo* (2,77 g, 8,84 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar pirrolidin-3-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo ligero (1,81 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}NO_2$ $[M + H]^+$: 206, encontrado 206.

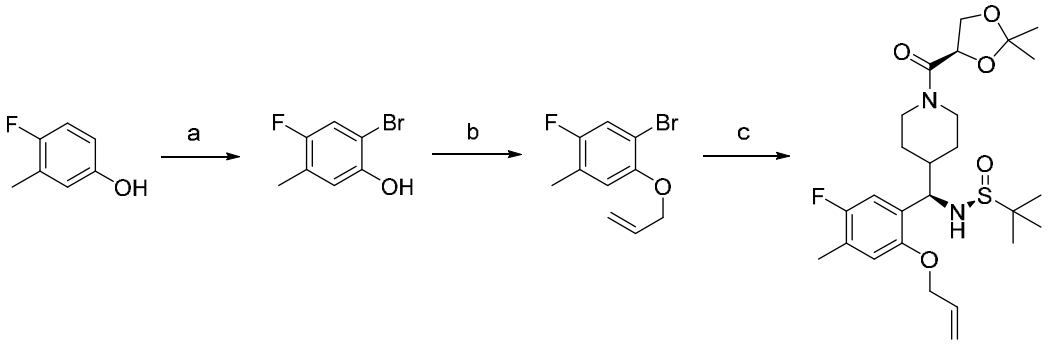
Etapa c:

A una solución agitada de pirrolidin-3-carboxilato de bencilo (1,81 g, 8,82 mmol) y Et_3N (2,70 g, 26,46 mmol) en DMF (20 mL) se agregó anhídrido acético (1,40 g, 13,23 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar 1-acetilpirrolidin-3-carboxilato de bencilo como un aceite amarillo ligero (1,60 g, 71% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$ $[M + H]^+$: 248, encontrado 248; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,28 (m, 5H), 5,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 1H), 2,34-2,10 (m, 2H), 2,05 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H).

Etapa d:

Una mezcla de 1-acetilpirrolidin-3-carboxilato de bencilo (1,60 g, 6,47 mmol) y Pd/C (0,16 g, 1,50 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1,5 atm). La mezcla resultante se filtró, y la torta filtrada se lavaron con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 1-acetilpirrolidin-3-carboxílico como un aceite amarillo ligero (0,79 g, 62%): LCMS (ESI) calculado para $C_7H_{11}NO_3$ $[2M + Na]^+$: 337, encontrado 337; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,61-3,35 (m, 2H), 3,27-3,06 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H).

Ejemplo 63. Intermediario 63 ((*S*)-*N*-[(*S*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il][5-fluoro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-fluoro-3-metilfenol (2,00 g, 15,86 mmol) y en DCM (20 mL) se agregó Br_2 (3,04 g, 19,02 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-4-fluoro-5-metilfenol, el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H).

Etapa b:

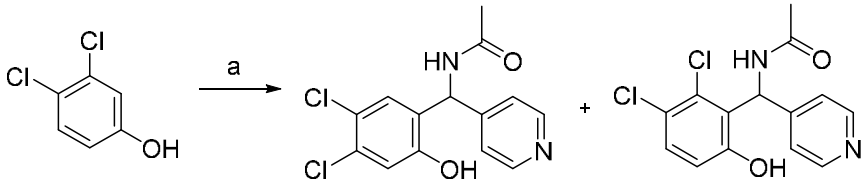
A una solución agitada de 2-bromo-4-fluoro-5-metilfenol (3,50 g, 17,07 mmol) y K_2CO_3 (4,72 g, 34,14 mmol) en DMF (30 mL) se agregó 3-bromoprop-1-eno (3,10 g, 25,61 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 1-bromo-5-fluoro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite incoloro (2,30 g, 55%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,15-6,01 (m, 1H), 5,48 (dq, *J* = 17,3, 1,9 Hz, 1H), 5,28 (dq, *J* = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H).

Etapa c:

A una solución agitada de 1-bromo-5-fluoro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (0,11 g, 0,435 mmol) en THF (3 mL) se agregó *n*-BuLi (0,17 mL, 0,425 mmol) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C por 30 min. Después se agregó (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il]metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,29 mmol) en la mezcla. La solución resultante se agitó a -78 °C por 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl (1 mL). La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL) y la solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/4) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*S*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il][5-fluoro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-

metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (40 mg, 27%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 511, encontrado 511.

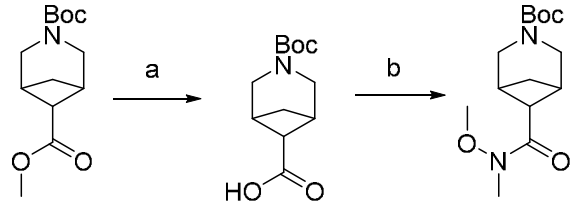
Ejemplo 64. Intermediario 64 (*N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piridin-4-il)metil]acetamida, *N*-[(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(piridin-4-il)metil]acetamida)



Etapa a:

Una mezcla de 3,4-diclorofenol (2,00 g, 12,27 mmol), piridin-4-carbaldehído (1,31 g, 12,27 mmol) y acetamida (0,87 g, 14,72 mmol), $FeCl_3$ (0,30 g, 1,84 mmol) se agitó a 110 °C por 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con EA (200 mL). La mezcla se agitó por 20 min y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar producto crudo. El producto crudo se purificó con TLC prep, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar mezcla de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piridin-4-il)metil]acetamida y *N*-[(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(piridin-4-il)metil]acetamida como un sólido marrón ligero (0,12 g, 3%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 311, 313 (3 : 2), encontrado 311, 313 (3 : 2).

Ejemplo 65. Intermediario 65 (6-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato *de terc-butilo*)



Etapa a:

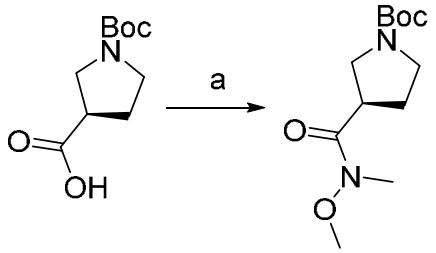
A una solución agitada de 6-metil 3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3,6-dicarboxilato de 3-*terc-butilo* (0,40 g, 1,57 mmol) en MeOH (4 mL) se agregaron una solución de KOH (0,18 g, 3,13 mmol) en H_2O (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se acidificó a pH 3 con ácido cítrico (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron

sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-6-carboxílico como un aceite amarillo ligero (0,40 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{19}NO_4$ $[M + Na]^+$: 264, encontrado 264; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,92-3,79 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 11,9 Hz, 9H), 1,38-1,29 (m, 1H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-6-carboxílico ácido (0,40 g, 1,66 mmol), HOBt (0,34 g, 2,49 mmol) y EDCI (0,48 g, 2,49 mmol) en DCM (5 mL) se agregaron clorhidrato de *N,O*-metoxi(metil)amina (0,24 g, 2,49 mmol) y Et_3N (0,50 g, 4,97 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la reacción se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *de* 6-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,36 g, 81% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para C14H24N2O4 [M + H - 56]+: 229, encontrado 229; 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4,04 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,09 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 66. Intermediario 66 ((3*R*)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato *de terc-butilo*)

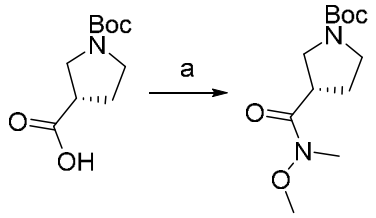


Etapa a:

A una solución agitada de ácido (3*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-

carboxílico (2,50 g, 11,61 mmol), HOBt (2,35 g, 17,39 mmol) y EDCI (3,34 g, 17,42 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron clorhidrato de *N,O*-metoxi(metil)amina (1,70 g, 17,42 mmol) y Et_3N (2,35 g, 23,23 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (3*R*)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite incoloro (2,50 g, 67%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{22}N_2O_4$ [M + H - 56]$^+$: 203, encontrado 203; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,73 (s, 3H), 3,71-3,50 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,23-2,00 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

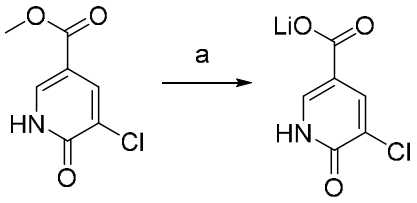
Ejemplo 67. Intermediario 67 ((3*S*)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato *de terc-butilo*)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido (3*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (2,50 g, 11,61 mmol), HOBt (2,35 g, 17,39 mmol) y EDCI (3,34 g, 17,42 mmol) en DCM (20 mL) se agregaron clorhidrato de *N,O*-metoxi(metil)amina (1,70 g, 17,42 mmol) y Et_3N (2,35 g, 23,23 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *de* (3*S*)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite incoloro (2,50 g, 67%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{22}N_2O_4$ [M + H - 56]$^+$: 203, encontrado 203; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,74 (s, 3H), 3,66 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,51-3,30 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,20-2,03 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

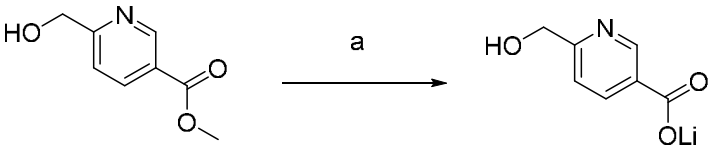
Ejemplo 68. Intermediario 68 (5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de litio)



Etapa a:

A una solución agitada de 5-cloro-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de metilo (0,20 g, 1,07 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) se agregó $LiOH \cdot H_2O$ (90 mg, 2,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó calentar a 40 °C y se agitó por 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de litio como un sólido amarillo ligero (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_6H_4ClNO_3$ $[M + H]^+$: 174, 176 (3 : 1), encontrado 174, 176 (3 : 1).

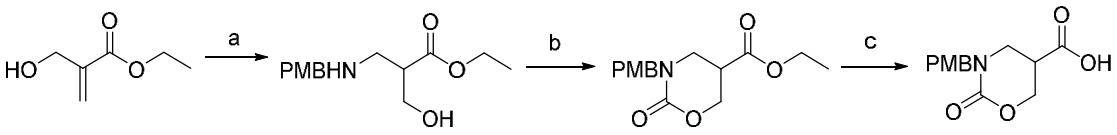
Ejemplo 69. Intermediario 69 (6-(hidroximetil)piridin-3-carboxilato de litio)



Etapa a:

A una mezcla agitada de 6-(hidroximetil)piridin-3-carboxilato de metilo (0,20 g, 1,20 mmol) en MeOH (2 mL) y H_2O (1 mL) se agregó $LiOH \cdot H_2O$ (0,10 g, 2,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 40 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6-(hidroximetil)piridin-3-carboxilato de litio como un sólido amarillo ligero (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_7H_7NO_3$ $[M + H]^+$: 154, encontrado 154.

Ejemplo 70. Intermediario 70 (ácido 3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1,3-oxazinan-5-carboxílico)



Etapa a:

A una mezcla agitada de etil 2-(hidroximetil)prop-2-enoato (1,00 g, 7,68 mmol) en MeOH (20 mL) se agregó (4-metoxifenil)metanamina (1,16 g, 8,46 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar 3-hidroxi-2-([[(4-metoxifenil)metil]amino]metil)propanoato de etilo como un aceite amarillo ligero (1,60 g, 78%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{21}NO_4$ [M + H]$^+$: 268, encontrado 268; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,93-6,85 (m, 2H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,38-3,08 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 1,29 (td, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 3H).

Etapa b:

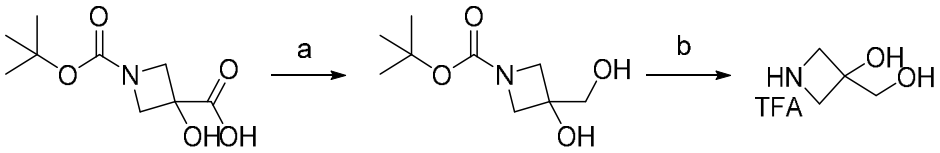
A una solución agitada de 3-hidroxi-2-([[(4-metoxifenil)metil]amino]metil)propanoato de etilo (0,70 g, 2,62 mmol) en DCM (80 mL) se agregó CDI (0,42 g, 2,62 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/2) para proporcionar 3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1,3-oxazinan-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo ligero (0,60 g, 55%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{19}NO_5$ [M + H]$^+$: 294, encontrado 294; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 6,92-6,87 (m, 2H), 4,64-4,36 (m, 3H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa c:

A una mezcla agitada de 3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1,3-oxazinan-5-carboxilato de etilo (0,40 g, 1,36 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 3,00 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 3 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-[(4-metoxifenil)metil]-2-oxo-1,3-oxazinan-5-carboxílico como un sólido blancuzco (0,40 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional:

LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{15}NO_5$ [M + H]$^+$: 266, encontrado 266; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,22 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 4,58-4,40 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 1H).

Ejemplo 71. Intermediario 71 (ácido trifluoroacético de 3-(hidroximetil)azetidin-3-ol)



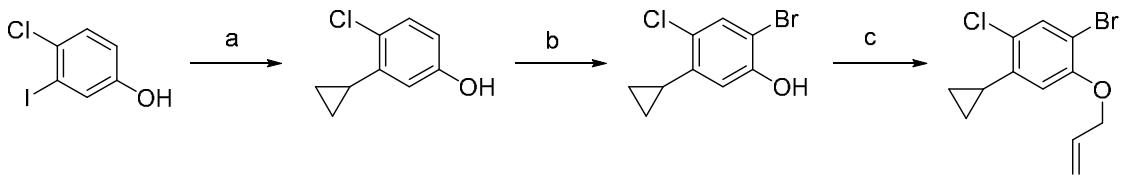
Etapa a:

A una solución agitada de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-metilazetidin-3-carboxílico (0,45 g, 2,09 mmol) en THF (4 mL) se agregó BH_3·THF (6 mL, 6,27 mmol, 1 M en THF) por goteo a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó por 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con H_2O (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(hidroximetil)-3-metilazetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un semi-sólido blancuzco (0,45 g, crudo): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35-4,22 (m, 2H), 4,17-3,97 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-hidroxi-3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,45 g, 2,24 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (1 mL) a 0° C. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-(hidroximetil)azetidin-3-ol trifluoroacético como un aceite incoloro (0,35 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_4H_9NO_2$ [M + H]$^+$: 104, encontrado, 104.

Ejemplo 72. Intermediario 72 (1-bromo-5-cloro-4-ciclopropil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-cloro-3-yodofenol(1,00 g, 3,90 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,67 g, 7,86 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregaron una

solución de Na_2CO_3 (1,20 g, 11,71 mmol) en agua (5 mL) y $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (0,30 g, 0,39 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se agitó por 24 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), la mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 4-cloro-3-ciclopropilfenol como aceite incoloro (0,48 g, 72%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 2H), 0,67-0,59 (m, 2H).

Etapa b:

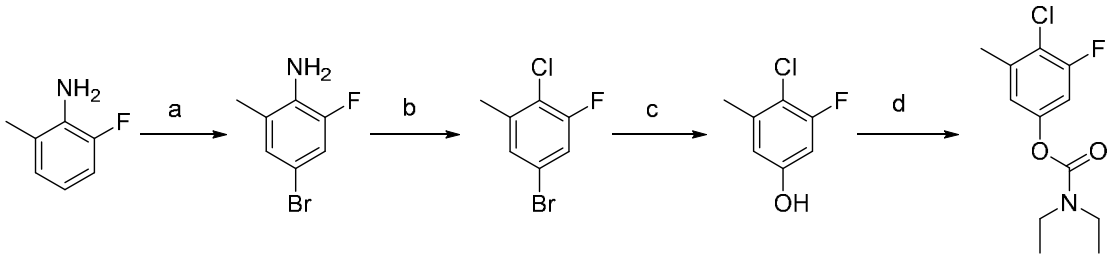
A una solución agitada de 4-cloro-3-ciclopropilfenol (1,00 g, 5,93 mmol) en DCM (10 mL) se agregó Br_2 (1,14 g, 7,13 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo 2-bromo-4-cloro-5-ciclopropilfenol como un aceite incoloro (0,94 g): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,10-0,98 (m, 2H), 0,70-0,61(m, 2H).

Etapa c:

A una solución de 2-bromo-4-cloro-5-ciclopropilfenol (0,94 g, 3,79 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron K_2CO_3 (1,00 g, 7,59 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (0,69 g, 5,69 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 1-bromo-5-cloro-4-ciclopropil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite amarillo (0,27 g, 25 %): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (s, 1H), 6,60 (s, 1H),

6,12-6,01 (m, 1H), 5,55-5,42 (m, 1H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,61 (dt, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 2H), 0,77-0,68 (m, 2H).

Ejemplo 73. Intermediario 73 ((4-cloro-3-fluoro-5-metilfenil *N*,*N*-dietilcarbamato)



Etapa a:

A una solución de 2-fluoro-6-metilanilina (50,00 g, 399,53 mmol) en DMF (300 mL), NBS (71,11 g, 399,53 mmol) se agregó en 5 porciones a 0 °C. Después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (3 L) y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina como un aceite amarillo ligero (90,00 g, crudo): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (dd, *J* = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (dt, *J* = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

Etapa b:

A una suspensión de 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina (80,00 g, 392,08 mmol) en HCl acuoso (12 *N*, 600 mL) se agregó una solución de $NaNO_2$ (31,92 g, 462,65 mmol) en H_2O (200 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h. A la mezcla resultante se agregó cloruro de cobre (116,83 g, 1180,15 mmol) en 20 porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente, y después por 12 h a 50 °C. La mezcla se neutralizó a pH 8 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla resultante se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (20/1) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-1-fluoro-3-metilbenceno como un aceite amarillo ligero (41,00 g, 47%): ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,21 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -111,76.

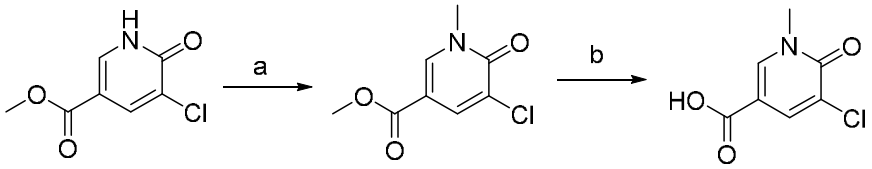
Etapa c:

A una solución de 5-bromo-2-cloro-1-fluoro-3-metilbenceno (41,00 g, 183,47 mmol) en DMSO (320 mL) y H_2O (80 mL) se agregaron *N*,*N*-bis(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)etandiamida (3,01 g, 9,17 mmol), $LiOH \cdot H_2O$ (16,17 g, 385,29 mmol) y N^1,N^2-bis(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)oxalamida (2,40 g, 9,17 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó bajo atmósfera de nitrógeno. Después la reacción se agitó a 80 °C por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso (2 *N*, 200 mL), se diluyó con agua (2 L), y después se extrajo con EA (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 300 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 4-cloro-3-fluoro-5-metilfenol como un aceite incoloro (30,00 g, 92%): LCMS (ESI) calculado para C_7H_6ClFO $[M - H]^-$: 159, 161 (3 : 1), encontrado 159, 161 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,60-6,50 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 2,36 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -112,60.

Etapa d:

A una solución de 4-cloro-3-fluoro-5-metilfenol (37,00 g, 230,43 mmol), Et_3N (95,90 g, 949,57 mmol) y DMAP (56,30 g, 460,86 mmol) en DCM (500 mL) se agregó dietilcarbamoilo-cloruro (37,49 g, 276,51 mmol) por goteo durante 15 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con DCM (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-cloro-3-fluoro-5-metilfenil *N*,*N*-dietilcarbamato como un aceite incoloro (40,00 g, 82%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}ClFNO_2$ $[M + H]^+$: 260, 262 (3 : 1), encontrado 260, 262 (3 : 1);^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,89-6,85 (m, 2H), 73,46-3,37 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,28-1,20 (m, 6H).

Ejemplo 74. Intermediario 74 (ácido 5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-carboxílico)



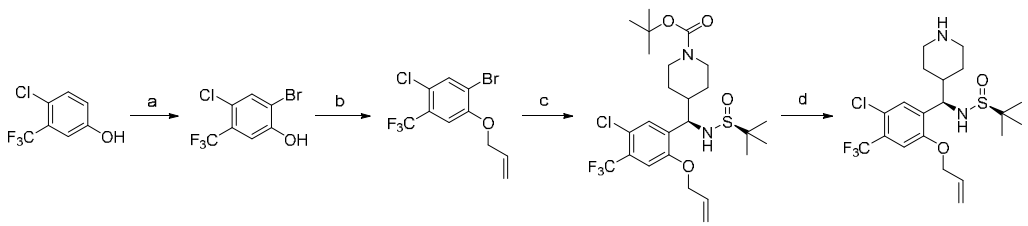
Etapa a:

A una mezcla agitada de 5-cloro-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,33 mmol) y K_2CO_3 (2,21 g, 15,99 mmol) en DMF (6 mL) se agregó MeI (3,78 g, 26,65 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 5 h a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (0,98 g, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_8H_8ClNO_3$ $[M + H]^+$: 202, 204 (3 : 1), encontrado 202, 204 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,48 mmol) en MeOH (3 mL, 74,09 mmol) se agregó NaOH acuoso (1 *N*, 3 mL) a 0 °C bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl acuoso (1 *N*, 0,5 mL). Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con MeOH (2 x 2 mL) para proporcionar ácido 5-cloro-1-metil-6-oxopiridin-3-carboxílico como un sólido blancuzco (0,45 g, 87%): LCMS (ESI) calculado para $C_7H_6ClNO_3$ $[M + H]^+$: 188, 190 (3 : 1), encontrado 188, 190 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H).

Ejemplo 75. Intermediario 75 ((*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-5-cloro-4-(trifluorometil)fenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (3,00 g, 15,26 mmol) en DCM (30 mL) se agregó Br_2 (2,44 g, 15,26 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (4 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-4-cloro-5-(trifluorometil)fenol como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_7H_3BrClF_3O$ $[M - H]^+$: 273, 275 (2 : 3),encontrado 273, 275 (2 : 3).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 2-bromo-4-cloro-5-(trifluorometil)fenol (crudo) y K_2CO_3 (4,01 g, 29,04 mmol) en DMF (20 mL) se agregó bromuro de alilo (2,64 g, 21,78 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 40 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 60 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar para proporcionar 1-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil) benceno como un aceite amarillo ligero (1,00 g, 22%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,15-6,00 (m, 1H), 5,59-5,34 (m, 2H), 4,67 (dt, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 2H).

Etapa c:

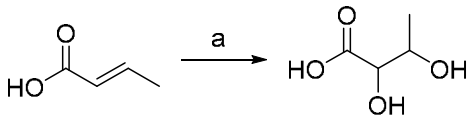
A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)benceno (0,94 g, 2,97 mmol) en THF (100 mL) se agregó *n*-BuLi (1,19 mL, 2,97 mmol, 2,5M en hexano) por goteo a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 40 min a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A una solución agitada de se agregó 4-[[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,94 g, 2,97 mmol) por goteo a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a -90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (150 mL) a -90 °C. La mezcla resultante se extrajo con

EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 75% de ACN en agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3 proporcionó 4-[(*R*)-[5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil]([[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (1,00 g, 47%). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}ClF_3N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 553, 555 (3 : 1), encontrado 553, 555 (3 : 1).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,00 g, 1,81 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (2,5 mL) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla de reacción final se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-5-cloro-4-(trifluorometil)fenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,94 g, 87%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}ClF_3N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 453, 455 (3 : 1), encontrado 453, 455 (3 : 1).

Ejemplo 76. Intermediario 76 (ácido 2,3-dihidroxibutanoico)



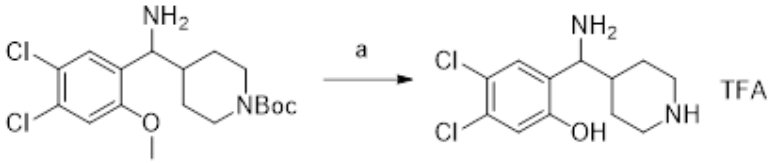
Etapa a:

A una solución agitada de ácido butenoico (5,00 g, 58,08 mmol) y ácido 3-clorobenceno-1-carboperoxoico (9,00 g, 52,27 mmol) en cloroformo (60,00 mL) se agregó H_2O (120 mL) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron y se extrajo la capa de cloroformo con H_2O (3 x 60 mL). La capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y se agitó por 16 h a 50 °C. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2,3-dihidroxibutanoico (1,00 g, 15%) como un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 3,19 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 5,1

Hz, 3H).

Ejemplos 77-254 describe la síntesis de compuestos representativos de la fórmula I descrita en la presente.

Ejemplo 77. Compuesto 1 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 1

Etapa a:

A una solución agitada de 4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (70 mg, 0,18 mmol) en DCM (3 mL) se agregó BBr_3 (0,64 g, 2,58 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se apagó con agua (2 mL) a 0 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 1% B a 30% B en 15 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 12,10 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 1 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido púrpura (22,5 mg, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ [M + H]+: 275, 277 (3 : 2), encontrado 275, 277 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,22 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,67-1,36 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD3OD) δ -76,96.

Ejemplo 78. Compuesto 2 (4,5-dicloro-2-[hidroxi(piperidin-4-il)metil]fenol)

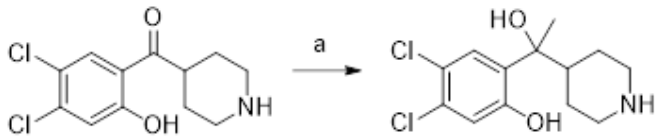


Compuesto 2

Etapa a:

A una solución agitada de 4,5-dicloro-2-[(piperidin-4-il)carbonil]fenol (Intermediario 2, Ejemplo 2) (0,20 g, 0,73 mmol) en THF (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (30 mg, 0,80 mmol) en porciones a -40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó por la adición de NH4Cl acuoso saturado (4 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 15% B a 50% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,30 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 2 (4,5-dicloro-2-[hidroxi(piperidin-4-il)metil]fenol) como un sólido blancuzco (22,9 mg, 12%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ [M + H]+: 276, 278 (3 : 2), encontrado 276, 278 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,35 (br, 1H), 4,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,40-2,16 (m, 2H), 1,63-1,40 (m, 2H), 1,37-0,98 (m, 3H).

Ejemplo 79. Compuesto 3 (4,5-dicloro-2-[1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil]fenol)



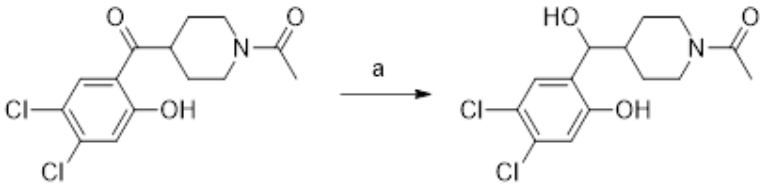
Compuesto 3

Etapa a:

A una solución agitada de 4,5-dicloro-2-[(piperidin-4-il)carbonil]fenol (Intermediario 2, Ejemplo 2) (70 mg, 0,26 mmol) en THF (5 mL) se agregó MeMgBr (1,3 mL, 1,30 mmol, 1 M en THF) por goteo a -20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h adicional a -20 °C, la solución resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 15% B a 50% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 8,69 min. Las fracciones que

contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 3 (4,5-dicloro-2-[1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil]fenol) como un sólido blancuzco (20 mg, 26%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 290, 292 (3 : 2), encontrado 290, 292 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,06 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 5H).

Ejemplo 80. Compuesto 4 (1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)etanona)



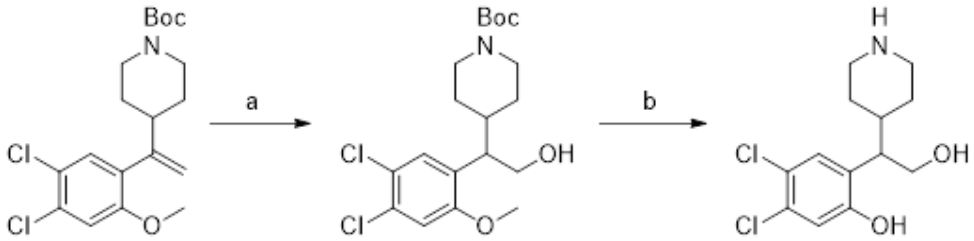
Compuesto 4

Etapa a:

A una solución agitada de 1-(4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il)etanona (Intermediario 1, Ejemplo 1) (0,20 g, 0,63 mmol) en THF (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (26 mg, 0,69 mmol) a -40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a -40 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 2 h adicional, la mezcla de reacción se apagó por NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 10% B a 60% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,33 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 4 (1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)etanona) como un sólido blancuzco (39,4 mg, 26%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ [M + H]$^+$: 318, 320 (3 : 2), encontrado 318, 320 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (br, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,42-2,20 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,79-1,61 (m, 1H), 1,51 (d,

J = 13,5 Hz, 1H), 1,40-0,98 (m, 3H).

Ejemplo 81. Compuesto 5 (4,5-dicloro-2-[2-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil]fenol)



Compuesto 5

Etapa a:

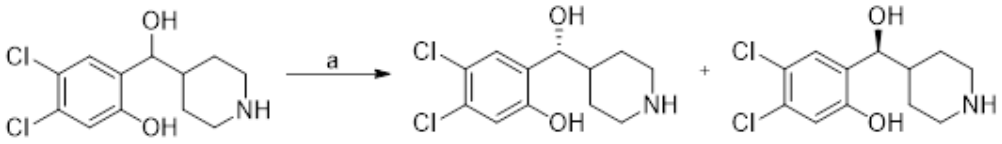
A una solución de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etenil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (Intermediario 17, Ejemplo 17) (2,00 g, 5,18 mmol) en THF (16 mL) se agregó BH_3 (0,9 mL, 1 M en THF) por goteo a temperatura ambiente. Después de agitar por 5 h a temperatura ambiente, se agregaron NaOH (0,52 g, 12,94 mmol) y H_2O_2 (1,5 mL, 30% en agua) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (100 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (25/1) para proporcionar 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido blancuzco (1,80 g, 86%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 404, 406 (3 : 2), encontrado 404, 406 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,89-2,55 (m, 2H), 2,01-1,76 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,20 (m, 2H), 1,07 - 0,92 (m, 1H).

Etapa b:

A una solución de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,20 g, 0,51 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (0,64 g, 2,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (10 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las

siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 70% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 8,15 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 5 (4,5-dicloro-2-[2-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil]fenol) como un sólido marrón (50 mg, 29%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 290, 292 (3 : 2), encontrado 290, 292 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,90-2,58 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,55-1,12 (m, 3H).

Ejemplo 82. Compuesto 6 ((*S*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)fenol) y Compuesto 7 ((*R*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)fenol)



Compuesto 2 Compuesto 7 Compuesto 6

Etapa a:

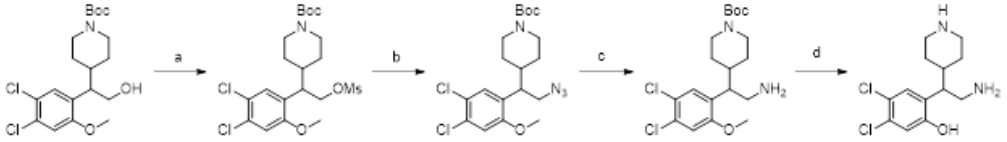
4,5-Dicloro-2-[hidroxi(piperidin-4-il)metil]fenol (Compuesto 2, Ejemplo 78) (70 mg) se separó por SFC prep con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux 5 µm, Celulosa-4, AXIA Empacado, 12 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: CO_2 (70%), Fase Móvil B: MeOH (30%); Velocidad de flujo: 40 mL/min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 5,25 min; RT_2: 5,93 min.

El enantiómero de elución más rápida, Compuesto 6 ((*S*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)fenol), se aisló como un sólido blancuzco (15,3 mg, 22%) a 5,25 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 276, 278 (3 : 2), encontrado 276, 278 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,67 (td, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 2H), 1,92-1,73 (m, 2H), 1,56-1,34 (m, 3H).

El enantiómero de elución más lenta, Compuesto 7 ((*R*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)fenol), se aisló como un sólido blancuzco (8,1 mg, 12%) a 5,93 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 276, 278 (3 : 2), encontrado 276, 278 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,24-3,08 (m, 2H), 2,67 (td, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 2H), 1,92-1,73

(m, 2H), 1,56-1,34 (m, 3H).

Ejemplo 83. Compuesto 8 (2-[2-amino-1-(piperidin-4-il)etil]-4,5-diclorofenol)



Etapa a:

A una solución de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-hidroxietil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Etapa a, Ejemplo 81) (0,10 g, 0,25 mmol) y Et_3N (50 mg, 0,50 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (34 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-(metansulfonilooxi)etil]piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{29}Cl_2NO_6S$ $[M + H]^+$: 482, 484 (3 : 2), encontrado 482, 484 (3 : 2).

Etapa b:

Una solución de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-(metansulfonilooxi)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (crudo) en DMF (5 mL) se agregó azida de sodio (32 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 80 °C y se agitó por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se exigió con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a un cuarto del volumen. El 4-[2-azido-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_3$ $[M + H]^+$: 429, 431 (3 : 2), encontrado 429, 431 (3 : 2).

Etapa c:

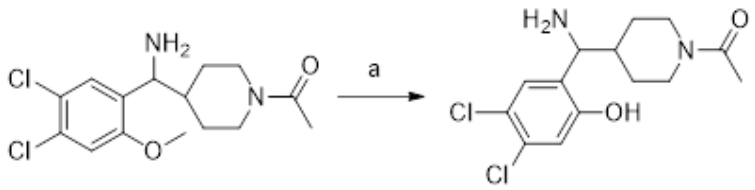
A una solución de 4-[2-azido-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (crudo) en THF (3 mL) se agregaron PPh_3 (0,23 g, 0,87

mmol) y $NH_3 \cdot H_2O$ (1 mL, 28% en agua) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con DCM/MeOH (15/1) para proporcionar *de* 4-[2-amino-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo (80 mg, 34,06% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_28Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 403, 405 (3 : 2), encontrado 403, 405 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,37 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,17-3,12 (s, 2H), 2,96-2,78 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 2,73-2,56 (m, 2H), 1,81-1,70 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26-1,20 (m, 1H), 1,08-0,79 (m, 2H).

Etapa d:

A una solución de 4-[2-amino-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (0,40 g, 1,59 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 m; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 75% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 8,40 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 8 (2-[2-amino-1-(piperidin-4-il)etil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (25 mg, 43%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), encontrado 289, 291 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,61-3,35 (m, 3H), 3,20-2,81 (m, 4H), 2,23-2,00 (m, 2H), 1,62-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 84. Compuesto 9 (1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona)

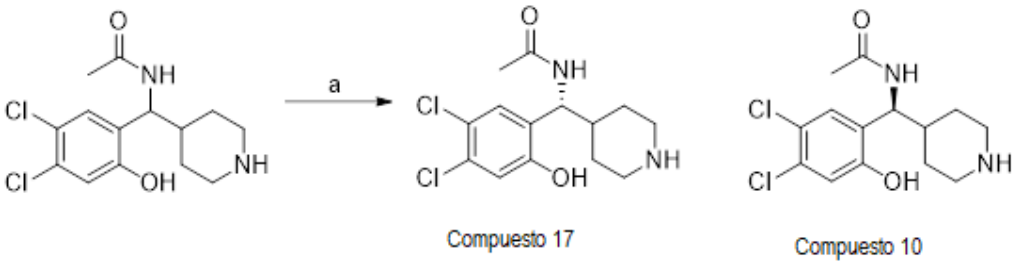


Compuesto 9

Etapa a:

A una solución agitada de 1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (30 mg, 0,09 mmol) en DCM (3 mL) se agregó BBr_3 (0,14 g, 0,54 mmol) por goteo a 0 °C. Después de agitar por 1 h adicional, la solución de reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 28% B a 43% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,88 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 9 (1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona) como un sólido blancuzco (4,5 mg, 18%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]+: 317, 319 (3 : 2), encontrado 317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,60-4,40 (m, 1H), 4,07-3,82 (m, 2H), 3,15-2,92 (m, 1H), 2,61-2,39 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,25-1,04 (m, 2H).

Ejemplo 85. Compuesto 10 (*N*-[(*S*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]acetamida y Compuesto 17 (*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]acetamida)



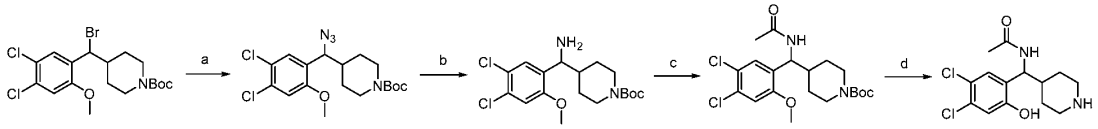
Etapa a:

N-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]acetamida (47 mg, 0,15 mmol) se separó por SFC prep con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux, Celulosa-4Å, AXIA Empacado, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: CO_2: 70%, Fase Móvil B: MeOH: 30%; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Detector: UV: 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 5,25 min; RT_2: 5,93 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 17 (*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]acetamida) como un sólido blancuzco (4,7 mg, 10%) a 5,25 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 317, 319 (3 : 2), encontrado 317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 36,1, 12,3 Hz, 2H), 2,69 (dt, *J* = 23,9, 12,4 Hz, 2H), 2,06 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,42-1,24 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 10 (*N*-[(*S*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]acetamida) como un sólido blancuzco (4,8 mg, 10%) a 5,93 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 317, 319 (3 : 2), encontrado 317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,98-4,92 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,38-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 86. Compuesto 11 (N-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]acetamida)



Compuesto 11

Etapa a:

A una solución de 4-[bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,21 mmol) en DMF (8 mL) se agregó NaN_3 (0,43 g, 6,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 100 °C por 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida a un cuarto del volumen para proporcionar 4-(azido(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-carboxilatos de terc-butilo crudo, el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_3$ [M + H]$^+$: 415, 417 (3 : 2), encontrado 415, 417 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[azido(4,5-dicloro-2-

metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (crudo) en THF (8 mL) y $NH_3 \cdot H_2O$ (3 mL, 38% en agua) se agregó PPh_3 (1,14 g, 4,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 h, y después la solución de LiOH (0,10 g, 4,33 mmol) en agua (4 mL) se agregó con agitación a 50 °C por 3 h. La reacción se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa purificada, se eluyó con 28% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (0,60 g, 70% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_3$ [M + H]+: 389, 391 (3 : 2), encontrado 389, 391 (3 : 2).

Etapa c:

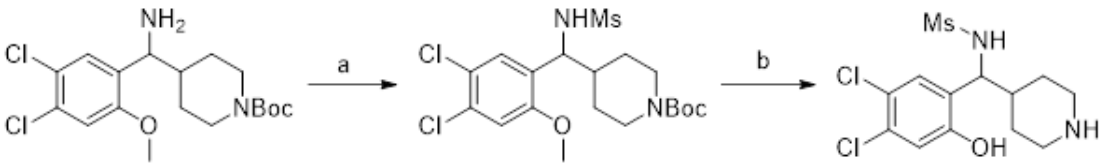
A una solución agitada de 4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,77 mmol) en DCM (3 mL) se agregó acetil acetato (87 mg, 0,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(acetamido)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (0,16 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), encontrado 431, 433 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 36,3, 13,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,80-2,58 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,85 (dd, *J* = 51,0, 11,9 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,36-1,09 (m, 3H).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(acetamido)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,16 g, 0,37 mmol) en DCM (3 mL) se agregó BBr_3 (0,74 g, 2,97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con agua (1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge

C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua con 20 mmoL/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B a 90% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 8,71 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 11 (N-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]acetamida) como un sólido blancuzco (47,7 mg, 20% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 317, 319 (3 : 2), encontrado 317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,06 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,66-1,29 (m, 3H).

Ejemplo 87. Compuesto 12 (*N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil)metansulfonamida)



Compuesto 12

Etapa a:

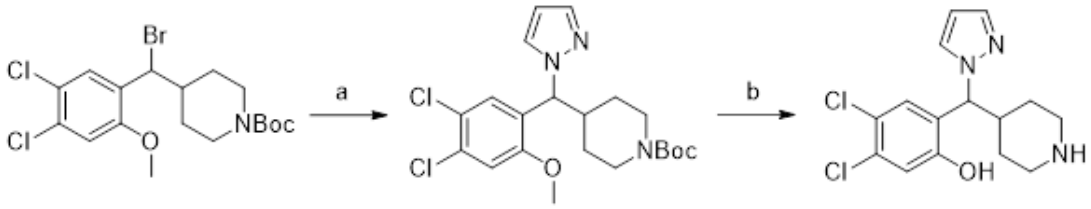
A una solución agitada de 4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,77 mmol) y Et_3N (0,16 g, 1,54 mmol) en DCM (3 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (0,11 g, 0,92 mmol) por goteo a temperatura ambiente. Después de la agitación por 1,5 h adicionales a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_5S$ [M + H]$^+$: 467, 469 (3 : 2), encontrado 467, 469 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(metanosulfonamido)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (crudo) en DCM (5 mL) se agregó BBr_3 (0,51 g, 2,05 mmol) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó

bajo atmósfera de nitrógeno por 2 h. La mezcla resultante se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 85% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,84 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 12 (*N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil)metansulfonamida) como un sólido blancuzco (32,9 mg, 12% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 353, 357 (3 : 2), encontrado 353, 357 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,24-3,06 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 88. Compuesto 13 (4,5-dicloro-2-[piperidin-4-il(1H-pirazol-1-il)metil]fenol)



Compuesto 13

Etapa a:

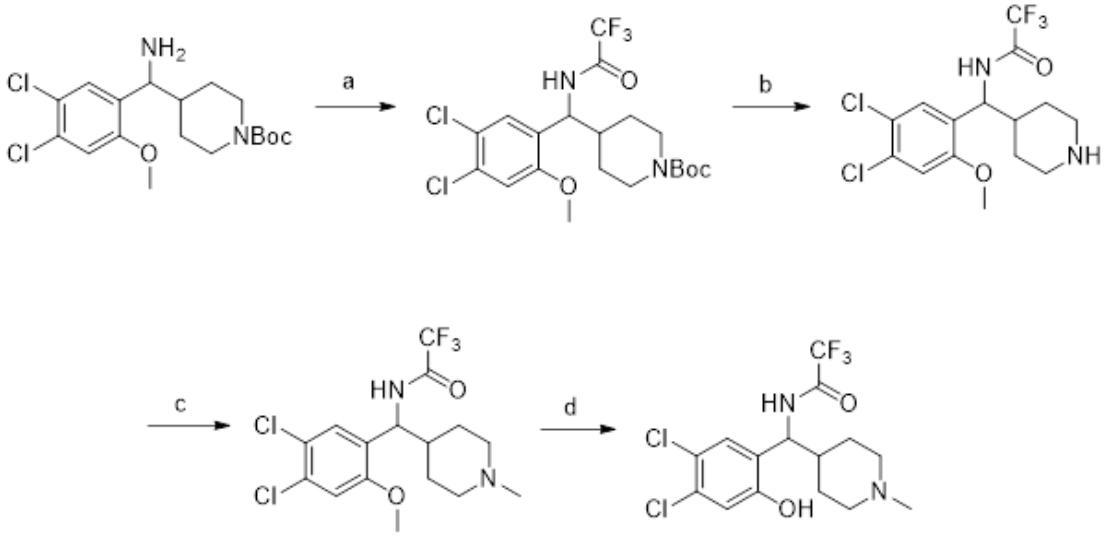
A una mezcla agitada de 4-[bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,44 mmol) y K_2CO_3 (0,12 g, 0,88 mmol) en DMF (3 mL) se agregó 1H-pirazol (60 mg, 0,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(1H-pirazol-1-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo ligero (40 mg, 21%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3$ [M + H]$^+$: 440, 442 (3 : 2), encontrado

440, 442 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(1H-pirazol-1-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,09 mmol) en DCM (1 mL) se agregó BBr_3 (0,18 g, 0,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con agua (1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua con 20 mmoL/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B a 80% B en 9 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 8,15 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 13 (4,5-dicloro-2-[piperidin-4-il(1H-pirazol-1-il)metil]fenol) como un sólido blancuzco (5,5 mg, 23%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$: 326, 328 (3 : 2), encontrado 326, 328 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7,75 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,27 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,74-2,57 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,40-1,17 (m, 4H).

Ejemplo 89. Compuesto 14 (*N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida)



Compuesto 14

Etapa a:

A una solución agitada de 4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,77 mmol) y Et_3N (0,16 g, 1,54 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFAA (0,19 g, 0,92 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 4 h adicionales a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{25}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 485, 487 (3 : 2), encontrado 485, 487 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(trifluoroacetamido)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (crudo) en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL) a 0 °C. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (0,35 g como una sal TFA) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2), encontrado 385, 387 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,11 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,66-2,42 (m, 2H), 2,06-1,86 (m, 2H), 1,38-1,11 (m, 3H).

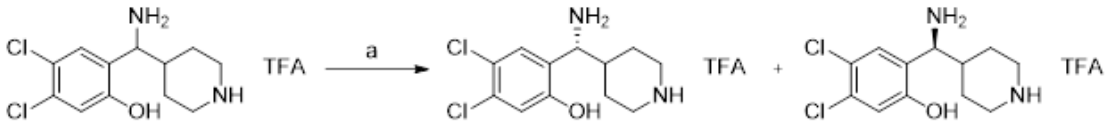
Etapa c:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,35 g, 0,91 mmol) y formaldehído (33 mg, 1,09 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,58 g, 2,73 mmol) en porciones a 0 °C bajo argón. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 4 h adicionales. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (6/1) para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida como un aceite amarillo (0,22 g, 70% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 2), encontrado 399, 401 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,22 g, 0,55 mmol) en DCM (5 mL) se agregó BBr_3 (0,83 g, 3,31 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 4 h. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 22% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar el Compuesto 14 (*N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida) como un sólido blancuzco (0,14 g, 65%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2), encontrado 385, 387 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,18-1,84 (m, 4H), 1,51-1,23 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,04.

Ejemplo 90. Compuesto 15 (ácido trifluoroacético de (*S*)-2-(amino(piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) y Compuesto 16 (ácido trifluoroacético de (*R*)-2-(amino(piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 16 Compuesto 15

Etapa a:

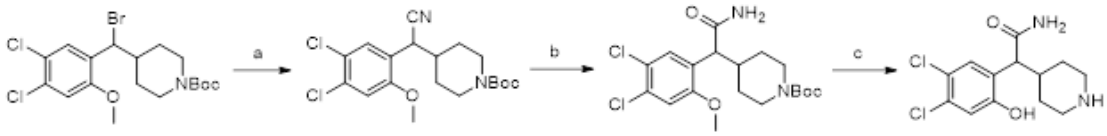
Se purificó ácido trifluoroacético de 2-[amino(piperidin-4-il)metil]-4,5-diclorofenol (0,30 g) por HPLC Prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B en 13 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 8,568 min, RT_2: 10,754 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 16 (ácido trifluoroacético de (*R*)-2-(amino(piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (51 mg, 17%) a 8,568 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 275, 275 (3 : 2), encontrado 275, 275 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,23 (d, *J*

= 12,8 Hz, 1H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,20-1,89 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,92.

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 15 (ácido trifluoroacético de (*S*)-2-(amino(piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido amarillo ligero (37,2 mg, 12%) a 10,754 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 275, 275 (3 : 2), encontrado 275, 275 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,10 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,80-2,56 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 1H), 1,40-1,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,92.

Ejemplo 91. Compuesto 18 (2-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-2-(piperidin-4-il)acetamida)



Compuesto 18

Etapa a:

A una solución agitada de 4-[bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,44 mmol) en DMSO (3 mL) se agregó KCN (0,14 g, 2,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 16 h a 40 °C. La reacción se apagó con $FeSO_4$ acuoso saturado (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (9/1) para proporcionar 4-[ciano(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (60 mg, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H - 15]^+$: 399, 401 (3 : 2), encontrado 399, 401 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,20-3,99 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,80-2,56 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,32-1,16 (m, 3H).

Etapa b:

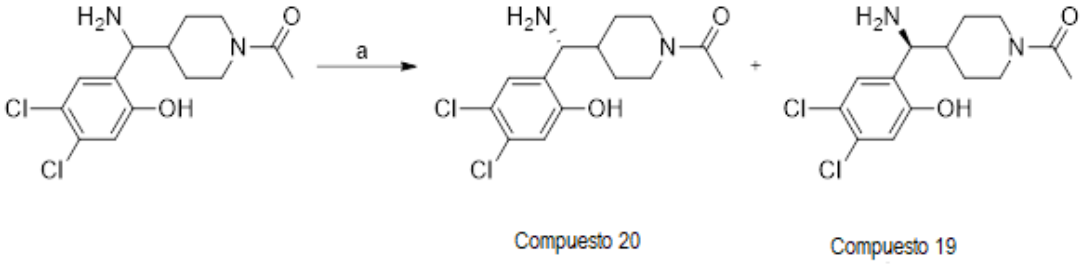
A una mezcla agitada de 4-[ciano(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (60 mg, 0,15 mmol) y KOH (84 mg, 1,50 mmol) en MeOH (1 mL) y agua (1 mL) se agregó H_2O_2 (51,1 mg, 1,50 mmol)

por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 4-[carbamoilo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blancuzco (40 mg, 64%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 417, 419 (3 : 2), encontrado 417, 419 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,87-2,54 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,3-1,15 (m, 3H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[carbamoilo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (40 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 mL) se agregó BBr_3 (0,14 g, 0,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se apagó con agua (1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua con 20 mmoL/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 15% B a 35% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,68 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 18 (2-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-2-(piperidin-4-il)acetamida) como un sólido blancuzco (14,7 mg, 48%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 303, 305 (3 : 2), encontrado 303, 305 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,24-2,99 (m, 2H), 2,82-2,55 (m, 2H), 2,18 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,91 (t, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,46-1,04 (m, 3H).

Ejemplo 92. Compuesto 19 ((*S*)-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona) y Compuesto 20 ((*R*)-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona)



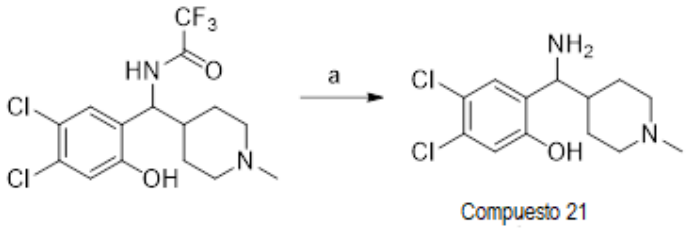
Etapa a:

1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona (Compuesto 9, Ejemplo 84) (0,23 g) se purificó por HPLC Prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Hex, Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B en 19 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 12,36 min, RT_2: 15,05 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 20 ((*R*)-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona) como un sólido blancuzco (60,2 mg, 27%) a 12,36 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 317, 319 (3 : 2), encontrado 317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 28,9, 13,2 Hz, 1H), 4,04-03,79 (m, 2H), 3,18-2,93 (m, 1H), 2,66-2,44 (m, 1H), 2,08 (*J* = 7,0 Hz, 3H) 5H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 19 ((*S*)-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)etanona) como un sólido blancuzco (70,8 mg, 30%) a 15,05 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 317, 319 (3 : 2), encontrado 317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 28,6, 13,0 Hz, 1H), 4,07-3,82 (m, 2H), 3,15-2,92 (m, 1H), 2,63-2,44 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 2H).

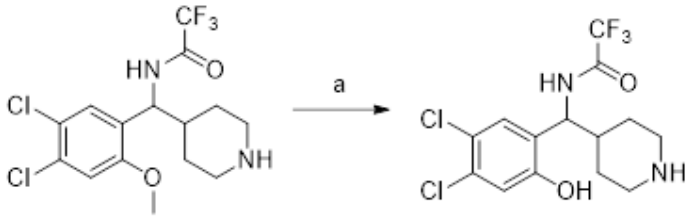
Ejemplo 93. Compuesto 21 (2-(amino(1-metilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 14, Ejemplo 89) (0,12 g, 0,31 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó una solución de NaOH (62 mg, 1,56 mmol) en agua (1 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 17% B a 52% B en 9 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de retención: 8,58 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 21 (2-(amino(1-metilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (19 mg, 21%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), encontrado 289, 291 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,01-2,77 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,09-1,86 (m, 3H), 1,84-1,67 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 94. Compuesto 22 (*N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida)



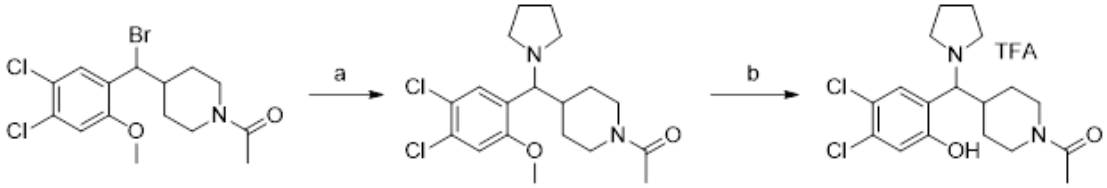
Compuesto 22

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (Ejemplo 89, etapa b) (80 mg, 0,21 mmol) en DCM (2 mL) se agregó tribromoborano (0,42 g, 1,66 mmol) por goteo a 0 °C. Después de agitar por 3 h adicional a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 18% B a 55% B en 9 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de

retención: 8,08 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 22 (*N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida) como un sólido blancuzco (20 mg, 26%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{15}Cl_2F_3N_2O_2$ [M + H]$^+$: 371, 373 (3 : 2), encontrado 371, 373 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,92-2,58 (m, 2H), 2,35-2,02 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,56-1,25 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,08.

Ejemplo 95. Compuesto 23 (ácido trifluoroacético de 1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona)



Compuesto 23

Etapa a:

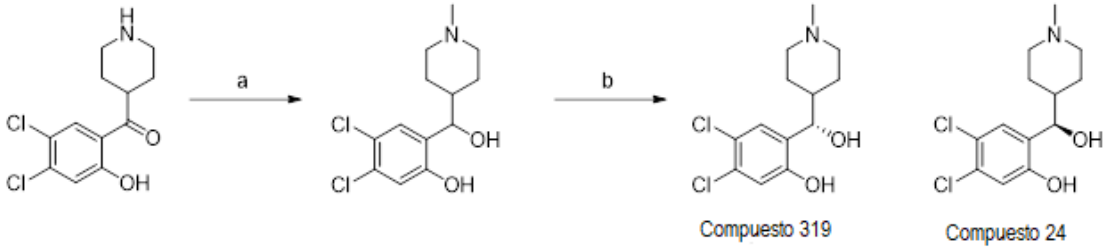
A una solución agitada de 1-[4-[bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,40 g, 1,01 mmol) y pirrolidina (0,72 g, 10,10 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó Na_2CO_3 (0,32 g, 3,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (20/1) para proporcionar 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona como un sólido blancuzco (0,29 g, 74%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_2$ [M + H]+: 385, 387 (3 : 2), encontrado 385, 387 (3 : 2).

Etapa b:

Una solución de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,27 g, 0,70 mmol) en yoduro de hidrógeno (4 mL) se agitó por 20 h a 100 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más

0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B a 50% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,12 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 23 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]etanona) como un sólido amarillo ligero (19 mg, 7%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 371, 373 (3 : 2), encontrado 371, 373 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,65-4,49 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,26-3,71 (m, 2H), 3,52-3,34 (m, 2H), 3,25-2,95 (m, 2H), 2,73-2,51 (m, 2H), 2,29-1,86 (m, 9H), 1,29-0,92 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,99.

Ejemplo 96. Compuesto 24 ((*R*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil)fenol) y Compuesto 319 ((*S*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil)fenol)



Etapa a:

A una mezcla agitada de 4,5-dicloro-2-[(piperidin-4-il)carbonil]fenol (Intermediario 2, Ejemplo 2) (0,31 g, 1,12 mol), AcOH (74 mg, 1,24 mol) y HCHO (41 mg, 1,35 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,71 g, 3,37 mol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua con 20 mmoL/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 16% B a 54% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,95 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4,5-dicloro-2-[hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenol como

un sólido blancuzco (70 mg, 21%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$ 290, 292 (3 : 2) encontrado 290, 292 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,00-2,83 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 1H), 1,55-1,37 (m, 3H).

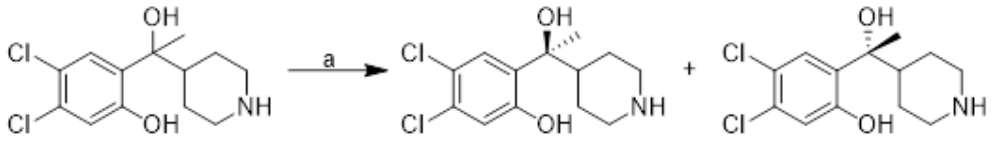
Etapa b:

4,5-Ddicloro-2-(hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil)fenol (25 mg) se purificó por HPLC Prep quiral con las siguientes condiciones: Columna: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 cm; Fase Móvil A: Hexano (0,1%DEA); Fase Móvil B: IPA; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 5% B a 5% B en 20 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 13,55 min, RT_2: 16,98 min; Volumen de inyección: 0,3 mL.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 24 ((*R*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil)fenol) como un sólido blancuzco (7,7 mg, 31%) a 16,98 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), encontrado 290, 292 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 1H), 1,75-1,33 (m, 4H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 319 ((*S*)-4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-metilpiperidin-4-il)metil)fenol) como un sólido blancuzco (8,3 mg, 33%) a 16,98 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), encontrado 290, 292 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 1H), 1,75-1,33 (m, 4H).

Ejemplo 97. Compuesto 25 isómero 1 de 4,5-dicloro-2-(1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil)fenol y Compuesto 26 isómero 2 de 4,5-dicloro-2-(1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil)fenol



Compuesto 25 Compuesto 26

Etapa a:

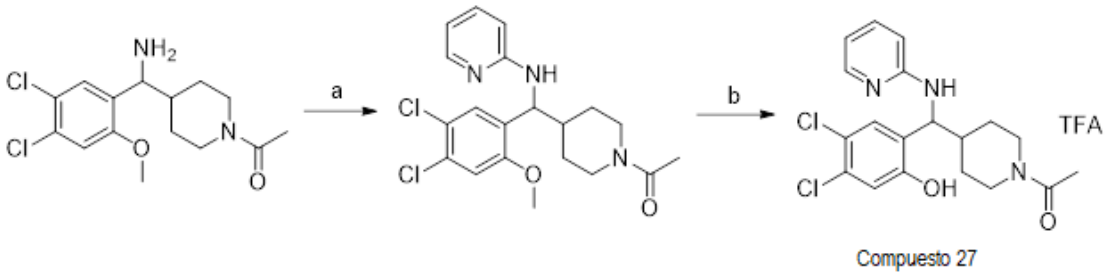
4,5-Dicloro-2-(1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil)fenol (20 mg, 0,07 mmol) se separó por SFC prep con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux Celulosa-4, AXIA Empacado, 2,12 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: CO_2 (70%), Fase

Móvil B: MeOH (2 mmol NH_3 en MeOH) 30%; Velocidad de flujo: 40 mL/min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 4,9 min; RT_2: 5,8 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 25 isómero 1 de (4,5-dicloro-2-(1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil)fenol) como un sólido blancuzco (3,7 mg, 18%) a 4,9 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + 1]^+$: 290, 292 (3 : 2), encontrado 290, 292 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,06 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 5H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 26 isómero 2 de (4,5-dicloro-2-(1-hidroxi-1-(piperidin-4-il)etil)fenol) como un sólido blancuzco (3,9 mg, 19%) a 5,8 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2), encontrado 290, 292 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,06 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 5H).

Ejemplo 98. Compuesto 27 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(piridin-2-il)amino]metil]piperidin-1-il]etan-1-ona)



Compuesto 27

Etapa a:

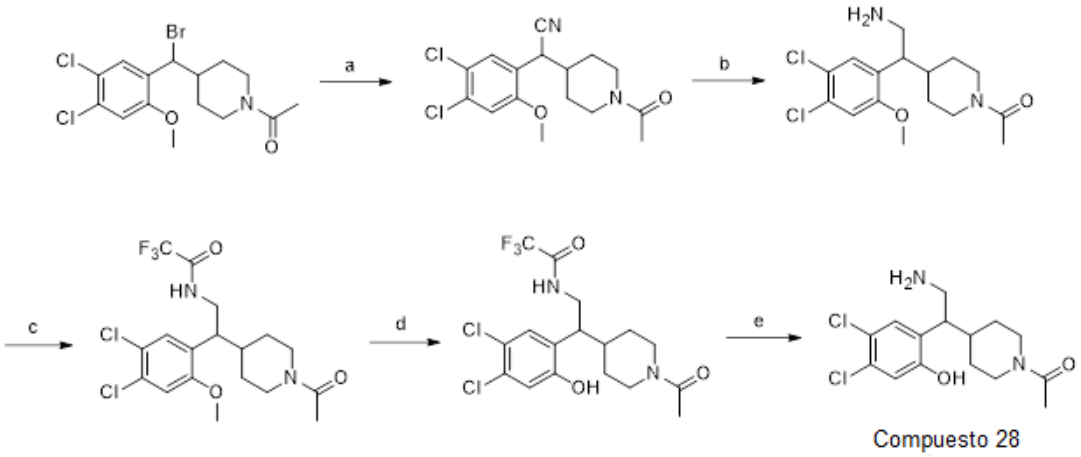
A una mezcla agitada de 1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,20 g, 0,60 mmol) y 2-bromopiridina (0,14 g, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregaron XantPhos (35 mg, 0,06 mmol), *t*-BuONa (0,17 g, 1,81 mmol) y $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (63 mg, 0,06 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó por 2 h a 80 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (7/1) para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)[1-(prop-1-en-2-il)piperidin-4-il]metil]piridin-2-amina como un aceite amarillo (56 mg, 18%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2), encontrado 408, 410 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(piperidin-4-il)metil]piridin-2-amina (56,00 mg, 0,15 mmol en DCM (1 mL) se agregó BBr_3 (0,23 g, 0,92 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se apagó con agua (1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B a 38% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,38 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 27 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(piridin-2-il)amino]metil]piperidin-1-il]etan-1-ona) como un sólido blancuzco (10 mg, 16%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 394, 396 (3 : 2), encontrado 394, 396 (3 : 2);

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99-7,92 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 31,7, 13,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 30,2, 13,7 Hz, 1H), 3,12 (dt, *J* = 25,8, 13,4 Hz, 1H), 2,63 (dt, *J* = 24,5, 12,4 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,55-1,18 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.

Ejemplo 99. Compuesto 28 (1-[4-[2-amino-1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)etil]piperidin-1-il]etan-1-ona)



Compuesto 28

Etapa a:

A una solución de 1-[4-[bromo(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-

il]etan-1-ona (0,50 g, 1,27 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó KCN (0,25 g, 3,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 19 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con $FeSO_4$ acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)acetonitrilo como un sólido blancuzco (0,37 g, 86%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 341, 343 (3 : 2), encontrado 341, 343 (3 : 2); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,38 (dd, *J* = 35,2, 13,3 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87-3,69 (m, 1H), 3,09-2,86 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,91-1,74 (m, 1H), 1,43-1,31 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,08-0,94 (m, 1H).

Etapa b:

A una solución agitada de 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)acetonitrilo (0,37 g, 1,09 mmol) y $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 mL, 12,84 mmol, 28% en agua) en MeOH (5 mL) se agregó Níquel Raney (37 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se desgasificó bajo hidrógeno por tres veces y se agitó por 20 h a temperatura ambiente bajo hidrógeno a 1,5 atm. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrada se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (15/1) para proporcionar 1-[4-[2-amino-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]piperidin-1-il]etan-1-ona como un aceite verde (0,33 g, 87%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), encontrado 345, 347 (3 : 2); ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,47 (dd, *J* = 35,2 13,3 Hz, 1H), 3,98-3,75 (m,1H), 3,85 (s, 3H), 3,13-2,88 (m, 3H), 2,68-2,41 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 10,1 Hz, 3H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,43-0,85 (m, 4H).

Etapa c:

A una solución agitada de 1-[4-[2-amino-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,16 g, 0,46 mmol) y Et_3N (70 mg, 0,70 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregó TFAA (0,11 g, 0,51 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-

(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida como un aceite amarillo ligero (0,17 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}Cl_2F_3N_2O_3$ [M + H]$^+$: 441, 443 (3 : 2), encontrado 441, 443 (3 : 2).

Etapa d:

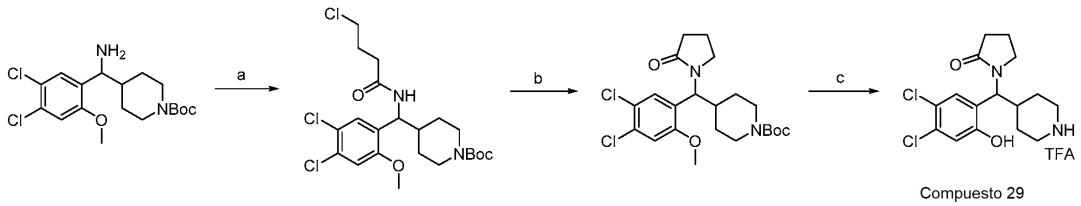
A una solución de *N*-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,17 g, crudo) en DCM (5 mL) se agregó BBr_3 (1,00 g, 3,97 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la solución resultante se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/3) para proporcionar N-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido blancuzco (0,14 g, 83%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$ [M + H]$^+$: 427, 429, encontrado 427, 429; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,49 (dd, *J* = 52,9, 13,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 51,4, 13,9 Hz, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 1H), 3,23-2,96 (m, 2H), 2,71-2,52 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 2H), 2,10 (d, *J* = 15,8 Hz, 3H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,38-1,20 (m, 1H), 1,14-0,92 (m, 1H); ^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,41.

Etapa e:

A una solución agitada de *N*-[2-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,14 g, 0,33 mmol) en MeOH/agua (5 mL/1 mL) se agregó KOH (37 mg, 0,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25% B a 55% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,22 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 28 (1-[4-[2-amino-1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)etil]piperidin-1-il]etan-1-ona) como un sólido blancuzco (43 mg, 40%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}C_{l2}N_2O_2$ [M + H]$^+$: 331, 333 (3 : 2), encontrado 331, 333 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) ^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 7,10 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 51,7, 12,8 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 48,6, 13,8 Hz, 1H), 3,28-2,99 (m, 3H), 2,71-2,49 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,08 (d, *J* = 13,9 Hz, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,45-0,90 (m, 3H).

Ejemplo 100. Compuesto 29 (ácido trifluoroacético de1-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona)



Compuesto 29

Etapa a:

A una solución agitada de 4-[amino(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,64 mmol) y Et_3N (97 mg, 0,96 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó cloruro de 4-clorobutanoilo (0,10 g, 0,71 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (0,35 g) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{31}Cl_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), encontrado 493, 495 (3 : 2).

Etapa b:

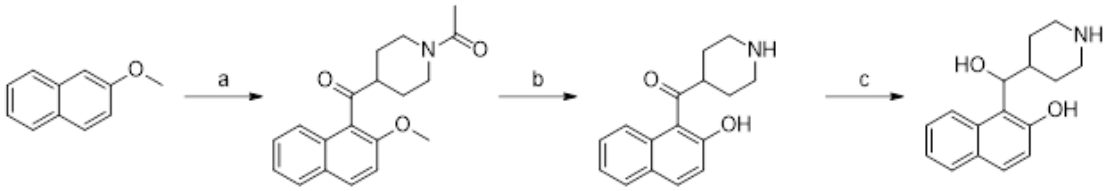
A una solución agitada de 4-((4-clorobutanamido)(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,35 g, crudo) en DMF (5 mL) se agregó NaH (0,14 g, 3,54 mmol, 60% en aceite mineral) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó por 16 a 50 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 4-((4,5-dicloro-2-metoxifenil)(2-oxopirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilatos de terc-butilo como un sólido amarillo ligero (0,25 g, 83%): LCMS (ESI)

calculado para $C_{22}H_{30}C_{l2}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 457, 459 (3 : 2), encontrado 457, 459 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,16 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,16-4,05 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,84 (S, 3H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,97-2,71 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,07-1,84 (m, 3H), 1,70-160 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,621,29 (m, 2H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,55 mmol) en DCM (5 mL) se agregó BBr_3 (1,10 g, 4,37 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 3 h. La mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25% B a 53% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 4,57 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 29 (ácido trifluoroacético de 1-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona) como un sólido púrpura (75,2 mg, 40%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 2), encontrado 343, 345 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,13-2,93 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,70 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 1,62-1,47 (m, 1H), 1,44-1,29 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,08.

Ejemplo 101. Compuesto 30 (1-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)naftalen-2-ol)



Compuesto 30

Etapa a:

A una solución agitada de 2-metoxinaftaleno (0,38 g, 2,45 mmol) y

cloruro de 1-acetilpiperidin-4-carbonilo (0,55 g, 2,94 mmol) en DCE (5 mL) se agregó $AlCl_3$ (0,96 g, 7,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 6 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep (PE/EA 1/1) para proporcionar 1-[4-[(2-metoxinaftalen-1-il)carbonil]piperidin-1-il]etan-1-ona como un aceite amarillo ligero (0,40 g, 53%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{21}NO_3$ [M + H]$^+$ 312 encontrado 312; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,93-7,82 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,95 (td, *J* = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,82-1,55 (m, 2H).

Etapa b:

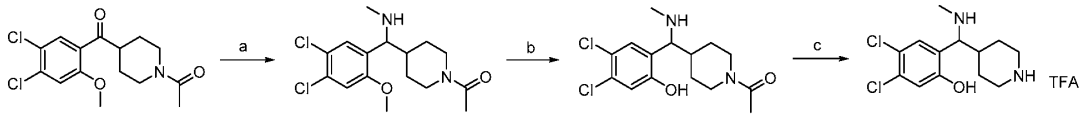
Una solución de 1-(4-(2-metoxi-1-naphthoyl)piperidin-1-il)etanona (0,15 g, 0,07 mmol) en HCl acuoso (6 *N*, 5 mL) se agitó a 100 °C por 4 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se ajustó el valor de pH a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y después se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3; Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 11% B a 50% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,52 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2-hidroxinaftalen-1-il)(piperidin-4-il)metanona como un sólido blancuzco (35 mg, 30%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{17}NO_2$ [M + H]$^+$: 256, encontrado 256; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,73 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,75 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 1,76 (t, *J* = 12,9 Hz, 2H).

Etapa c:

A una solución agitada de (2-hidroxinaftalen-1-il)(piperidin-4-il)metanona (30 mg, 0,12 mmol) en MeOH se agregó $NaBH_4$ (9 mg, 0,24 mmol) a temperatura

ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (10 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3; Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 40% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,10 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 30 (1-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)naftalen-2-ol) como un sólido blancuzco (7,5 mg, 25%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{19}NO_2$ $[M + H]^+$: 258, encontrado 258; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,65-2,52 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 1H).

Ejemplo 102. Compuesto 31 (ácido trifluoroacético de 4,5-dicloro-2-[(metilamino)(piperidin-4-il)metil]fenol)



Compuesto 31

Etapa a:

A una mezcla agitada de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidin-1-il]etan-1-ona (Ejemplo 4, etapa a) (0,25 g, 0,76 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó clorhidrato de metanamina (0,26 g, 3,79 mmol) y $NaBH_3CN$ (0,14 g, 2,27 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 8 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (5 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona como un aceite amarillo ligero (0,20 g, 76%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), encontrado 345, 347 (3 : 2).

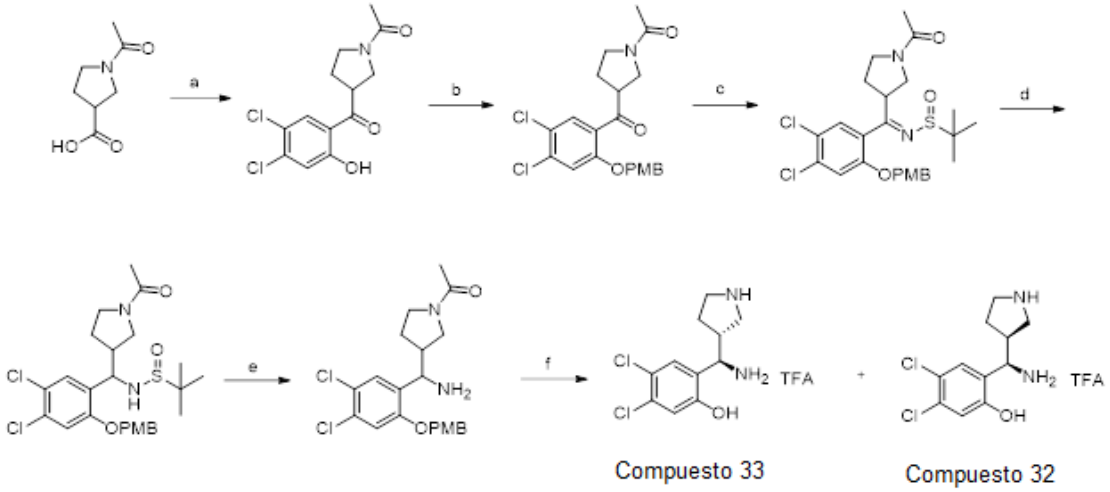
Etapa b:

A una solución agitada de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,20 g, 0,58 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (0,72 g, 2,90 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (2 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil)piperidin-1-il)etanona cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}C_{l2}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 331, 333 (3 : 2), encontrado 331, 333 (3 : 2).

Etapa c:

Una solución de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,18 g, 0,54 mmol) en HCl acuoso (6 N, 10 mL) se agitó por 5 h a 120 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: SunFire Prep C18 OBD Columna 19 x 150 mm, 5 µm, 10 nm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 11% B a 25% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,87 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 31 (ácido trifluoroacético de 4,5-dicloro-2-[(metilamino)(piperidin-4-il)metil]fenol) como un sólido blancuzco (25 mg, 15%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), encontrado 289, 291 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,13-2,86 (m, 2H), 2. 59 (s, 3H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,24 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,76-1,33 (m, 3H); ^{19}F NMR (282, CD_3OD) δ -76,96.

Ejemplo 103. Compuesto 32 (diastereoisómero 1 del ácido trifluoroacético de 2-(amino(pirrolidin-3-il)metil)-4,5-diclorofenol) y Compuesto 33 (diastereoisómero 2 del ácido trifluoroacético de 2-(amino(pirrolidin-3-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido 1-acetilpirrolidin-3-carboxílico (Intermediario 62, Ejemplo 62) (0,49 g, 3,09 mmol) en DCM (5 mL) se agregó dicloruro de sulfuroilo (1,10 g, 9,28 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCE (6 mL), y después se agregó una solución por goteo a una mezcla de 1,2-dicloro-4-metoxibenceno (0,34 g, 1,90 mmol) y $AlCl_3$ (1,23 g, 9,26 mmol) en DCE (10 mL) a -5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 16 h. La reacción se apagó con agua (25 mL) a -5 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1 *N*, 3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar 1-[3-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)carbonil]pirrolidin-1-il]etan-1-ona como un aceite amarillo ligero (0,49 g, 45%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{13}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 302, 304 (3 : 2), encontrado 302, 304 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,42-4,17 (m, 1H), 3,93-3,70 (m, 2H), 3,70-3,48 (m, 2H), 2,49-2,21 (m, 2H), 2,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H).

Etapa b:

Una mezcla de 1-[3-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)carbonil]pirrolidin-1-il]etan-1-ona (0,48 g, 1,59 mmol), K_2CO_3 (0,44 g, 3,18 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,27 g, 1,75 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla

resultante se diluyó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (12/1) para proporcionar 1-[3-([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]carbonil)pirrolidin-1-il]etan-1-ona como un aceite amarillo ligero (0,49 g, 73%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{21}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 422, 424 (3 : 2), encontrado 422, 424 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (dt, *J* = 23,3, 6,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,51-3,36 (m, 3H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 4H).

Etapa c:

A una solución agitada de 1-[3-([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]carbonil)pirrolidin-1-il]etan-1-ona (0,42 g, 0,99 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,60 g, 4,97 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (1,81 g, 7,96 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[(1-acetilpirrolidin-3-il)([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil])metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,81 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 525, 527 (3 : 2), encontrado 525, 527 (3 : 2).

Etapa d:

A una mezcla agitada de N-(1-acetilpirrolidin-3-il)([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil])metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,81 g, 1,54 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,12 g, 3,08 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se apagó con agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[(1-acetilpirrolidin-3-il)([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil])metil]-

2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,61 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 2), encontrado 527, 529 (3 : 2).

Etapa e:

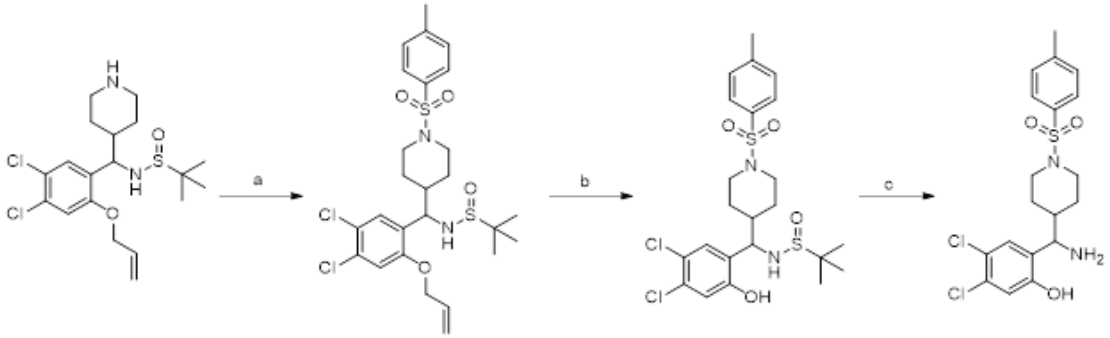
A una mezcla agitada de N-[(1-acetilpirrolidin-3-il)([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,61 g, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 N, 2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con DCM/MeOH (20/1) para proporcionar 1-[3-[amino([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil])metil]pirrolidin-1-il]etan-1-ona como un aceite amarillo ligero (0,35 g, 58% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 423, 425 (3 : 2), encontrado 423, 425 (3 : 2).

Etapa f:

Una solución de 1-[3-[amino([4,5-dicloro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil])metil]pirrolidin-1-il]etan-1-ona (90 mg, 0,21 mmol) y HCl (6 N, 2 mL) se agitó a 80 °C por 3 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD Columna, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B a 35% B en 5,5 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 4,70 min, RT_2: 5,00 min. Las fracciones que contiene el producto deseado a 4,70 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 33 (diastereoisómero 2 del ácido trifluoroacético de 2-(amino(pirrolidin-3-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido amarillo ligero (9 mg, 11%): LCMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 261, 263 (3 : 2), encontrado 261, 263 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,64-3,47 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,00. y las fracciones que contiene el producto deseado a 5,00 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 32 (2-(amino(pirrolidin-3-il)metil)-4,5-diclorofenol trifluoroacético ácido diastereoisómero 1) como un sólido amarillo ligero (12 mg, 15%): LCMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 261, 263 (3 : 2), encontrado 261, 263 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,49 (d, *J* = 9,3

Hz, 1H), 3,76-3,57 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 3H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,01.

Ejemplo 104. Compuesto 35 (2-(amino(1-tosilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 35

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,29 mmol) y Et_3N (58 mg, 0,58 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (60 mg, 0,31 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h adicional a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la solución de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4-metilbenceno)sulfonilo]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (50 mg, 26%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_4S_2$ $[M + H]^+$: 573, 575 (3 : 2), encontrado 573, 575 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,19-6,02 (m, 1H), 5,48-5,29 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,12 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 3H), 1,112 (s, 9H).

Etapa b:

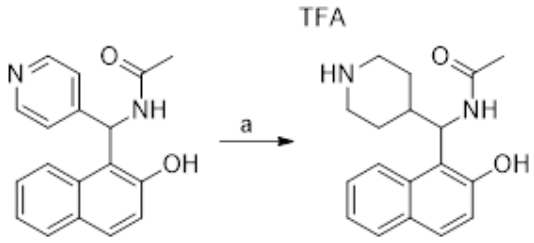
A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4-metilbenceno)sulfonilo]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,09

mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,01 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (10 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-tosilpiperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para C23H30Cl2N2O4S2 [M + H]+: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3:2).

Etapa c:

A una solución de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-tosilpiperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 50% B a 88% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,20 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron concentradas bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 35 (2-(amino(1-tosilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido amarillo (12 mg, 35% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 429, 431 (3 : 2), encontrado 429, 431 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,95-3,69 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,11 (m, 2H), 2,03-1,92 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,81-1,54 (m, 1H), 1,56-1,16 (m, 3H).

Ejemplo 105. Compuesto 36 (ácido trifluoroacético de *N*-[(2-hidroxinaftalen-1-il)(piperidin-4-il)metil]acetamida)

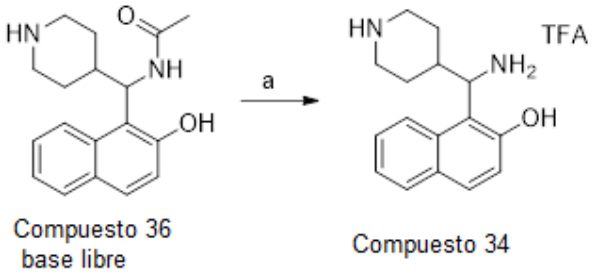


Compuesto 36

Etapa a:

A una solución de N-[(2-hidroxinaftalen-1-il)(piridin-4-il)metil]acetamida (Intermediario 7, Ejemplo 7) (0,10 g, 0,34 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó PtO_2 (7 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con hidrógeno por tres veces y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (50 atm) a temperatura ambiente por 18 h. Una mezcla se filtró a través de un Celite, y después el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B a 35% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,67 min. Las fracciones recolectadas que contiene el producto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 36 (ácido trifluoroacético de *N*-[(2-hidroxinaftalen-1-il)(piperidin-4-il)metil]acetamida) como un sólido amarillo ligero (90 mg, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 299, encontrado 299; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,35-2,22 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,49-1,32 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,11.

Ejemplo 106. Compuesto 34 (ácido trifluoroacético de 1-(amino(piperidin-4-il)metil)naftalen-2-ol)



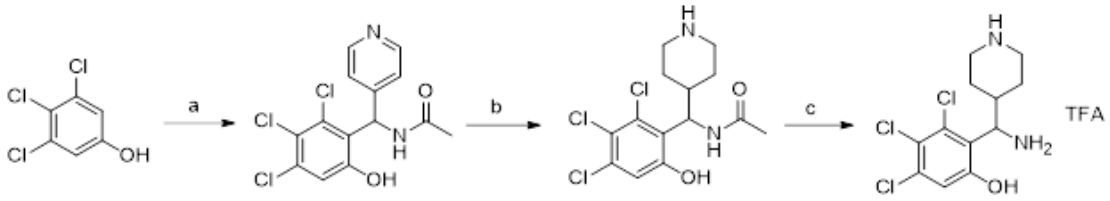
Compuesto 36
base libre

Compuesto 34

Etapa a:

Una solución de N-((2-hidroxinaftalen-1-il)(piperidin-4-il)metil)acetamida (Compuesto 36's base libre, Ejemplo 105) (0,20 g, 0,67 mmol) en HCl acuoso (6 *N*, 5 mL) se agitó por 8 h a 100 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 25% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,35 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron para proporcionar el Compuesto 34 (ácido trifluoroacético de 1-(amino(piperidin-4-il)metil)naftalen-2-ol) como un sólido gris (2 mg, 1%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}N_2O$ [M + H]$^+$: 257, encontrado 257; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,14 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,94-2,75 (m, 2H), 2,41 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 1,87-1,68 (m, 1H), 1,56-1,39 (m, 2H); ^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,97.

Ejemplo 107. Compuesto 37 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol)



Compuesto 37

Etapa a:

A una mezcla agitada de 3,4,5-triclorofenol (Ejemplo 9, etapa a) (0,59 g,

2,99 mmol), acetamida (0,21 g, 3,59 mmol) y piridin-4-carbaldehído (0,32 g, 2,99 mmol) se agregó $AlCl_3$ (0,06 g, 0,45 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 110 °C por 16 h. La reacción se apagó con agua (25 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[piridin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida como un aceite amarillo ligero (0,14 g, 12%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347, 349 (3 : 3 : 1), encontrado 345, 347, 349 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,79-8,70 (m, 2H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

Etapa b:

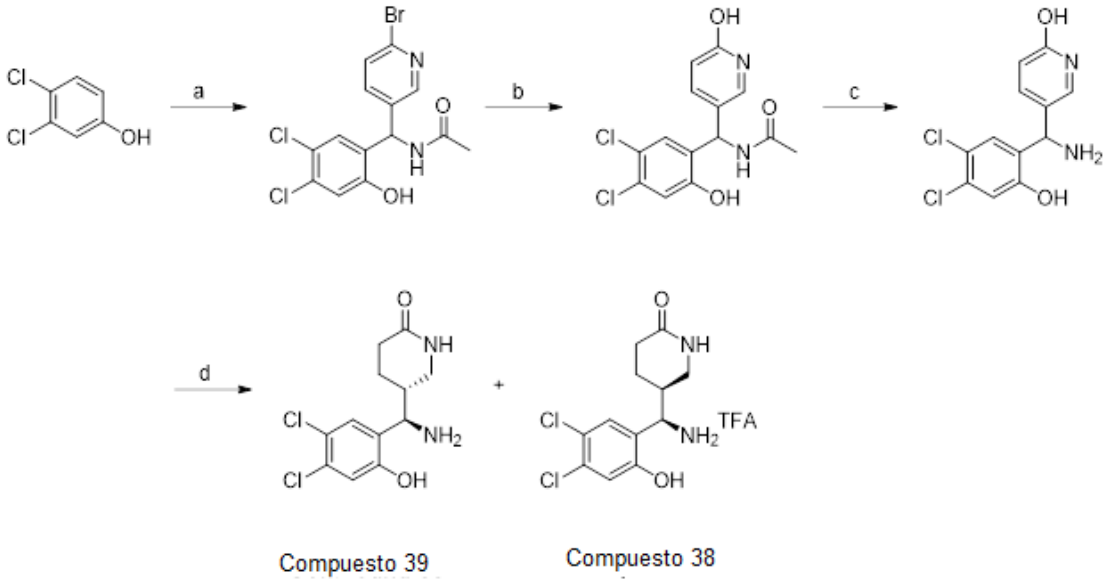
A una solución de N-[piridin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida (0,10 g, 0,29 mmol) en 20 mL MeOH/AcOH (v/v = 1/1) se agregó PtO_2 (20 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 30 °C bajo atmósfera de hidrógeno (50 atm) por 6 h. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[piperidin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida como un aceite incoloro (0,10 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}Cl_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 351, 353, 355 (3 : 3 : 1), encontrado 351, 353, 355 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,04-6,87 (m, 1H), 5,51 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,06-2,78 (m, 2H), 2,54-2,03 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,61-1,42 (m, 3H).

Etapa c:

Una solución de *N*-[piperidin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida (0,10 g, 0,29 mmol) en HCl concentrado (3 mL) se agitó a 100 °C por 3 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 5% B a 40% B en 8 min;

Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,18 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 37 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol) como un sólido amarillo ligero (70 mg, 57% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_3N_2O$ [M + H]$^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), encontrado 309, 311, 313 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (s, 1H), 4,69 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,05 (td, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,06.

Ejemplo 108. Compuesto 38 (diastereoisómero 1 del ácido trifluoroacético de 5-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-2-ona) y Compuesto 39 (diastereoisómero 2 de 5-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-2-ona)



Compuesto 39 Compuesto 38

Etapa a:

Una mezcla de 3,4-diclorofenol (2,00 g, 12,27 mmol), 6-bromopiridin-3-carbaldehído (2,30 g, 12,27 mmol), acetamida (0,87 g, 14,72 mmol) y $AlCl_3$ (0,245 g, 1,84 mmol) se agitó por 1,5 h a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EA (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/3) para proporcionar N-[(6-bromopiridin-3-il)(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]acetamida como un sólido amarillo ligero (1,21 g, 20%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{11}BrCl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 389, 391, 393 (2 : 3 : 1), encontrado 389, 391, 393 (2 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,3, 2,6 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

Etapa b:

Una mezcla de N-[(6-bromopiridin-3-il)(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]acetamida (0,51 g, 1,32 mmol), (*E*)-*N*-(fenilmetilideno)hidroxilamina (0,21 g, 1,71 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,12 g, 0,13 mmol), RockPhos (0,12 g, 0,26 mmol) y Cs_2CO_3 (0,94 g, 2,9 mmol) en DMF (5 mL)) se agitó por 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10:1) para proporcionar N-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(6-hidroxipiridin-3-il)metil]acetamida como un aceite amarillo ligero (0,26 g, 60%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 327, 329 (3 : 2), encontrado 327, 329 (3 : 2).

Etapa c:

Una solución de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(6-hidroxipiridin-3-il)metil]acetamida (65 mg) en HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) se agitó por 3 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmoL/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B a 68% B en 6,5 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,07 min. Las fracciones combinadas que contienen el producto se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-1,2-dihidropiridin-2-ona como un sólido blancuzco (20 mg, 35%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 285, 287 (3 : 2), encontrado 285, 287 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (dd, *J* = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H).

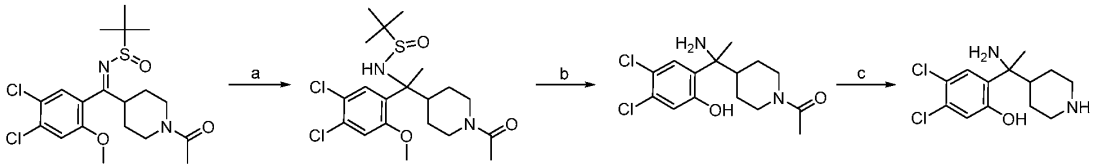
Etapa d:

Una mezcla de 5-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-1,2-dihidropiridin-2-ona (70 mg, 0,25 mmol) y PtO_2 (7 mg, 0,03 mmol) en HCl acuoso (1 *N*, 0,1 mL) y MeOH (1 mL) se agitó por 6,5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (50 atm). Después de la filtración, a el filtrado se concentró bajo presión reducida, El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 8% B a 40% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: RT_1: 5,33 min, RT_2: 5,72 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 38 (diastereoisómero 1 del ácido trifluoroacético de 5-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-2-ona) a 5,33 min como un sólido blancuzco (4,5 mg, 6%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), encontrado 289, 291 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,03-2,85 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,19 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,85-1,65 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,98.

El enantiómero de elución más lenta a 5,72 min que contiene impurezas se purificó nuevamente por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 8% B a 60% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,92 min. Las fracciones combinadas que contienen el producto se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 39 (5-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-2-ona diastereoisómero 2) como un sólido blancuzco (2,8 mg, 3%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2), encontrado 289, 291 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,17 (dd, *J* = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 2,41-2,18 (m, 3H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H).

Ejemplo 109. Compuesto 40 (2-[1-amino-1-(piperidin-4-il)etil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 40

Etapa a:

A una solución agitada de CH_3Li (1,4 mL, 2,31 mmol, 1,6 M en éter) en tolueno (2 mL) se agregó la solución de *N*-[(1*Z*)-(1-acetilpiperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-metoxifenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,50 g, 1,15 mmol) y $AlMe_3$ (0,17 g, 2,31 mmol) en THF (10 mL) por goteo a -78 °C bajo argón. La reacción se agitó a -78 °C por 8 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) a -78 °C. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (20/1) para proporcionar N-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,10 g, 19%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 449, 451 (3 : 2), encontrado 449, 451 (3 : 2).

Etapa b:

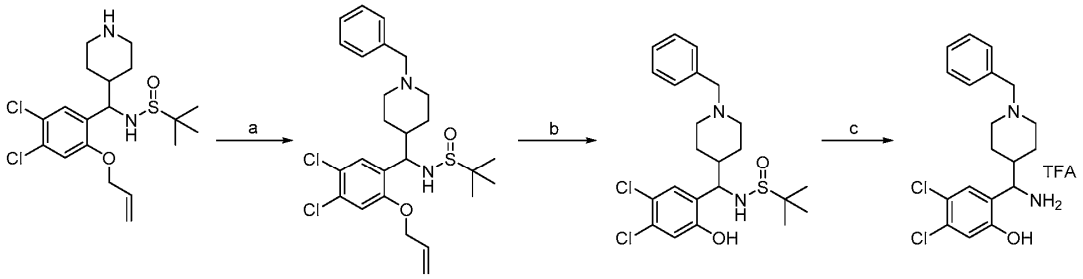
A una solución agitada de *N*-[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,22 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (0,33 g, 1,34 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La solución de reacción se apagó con agua (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-[4-[1-amino-1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)etil]piperidin-1-il]etan-1-ona como un aceite amarillo ligero (0,10 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 331, 333 (3 : 2), encontrado 331, 333 (3 : 2).

Etapa c:

Una solución de 1-[4-[1-amino-1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)etil]piperidin-1-il]etan-1-ona (0,10 g, 0,30 mmol) en HCl acuoso (6 *N*, 4 mL) se agitó a 100 °C por 3 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmoL/L NH_4HCO_3,

Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B a 50% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,65 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 40 (2-[1-amino-1-(piperidin-4-il)etil]-4,5-diclorofenol) como un sólido amarillo ligero (35 mg, 55% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 289, 291 (3 : 2), encontrado 289, 291 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,29-3,14 (m, 2H), 2,84-2,61 (m, 2H), 2,21-2,03 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,46-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 110. Compuesto 41 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(1-bencilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 41

Etapa a:

A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol) y DIPEA (46 mg, 0,36 mmol) en ACN (5 mL) se agregó (bromometil)benceno (49 mg, 0,29 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con DCM/MeOH (25/1) para proporcionar *N*-[(1-bencilpiperidin-4-il)[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (31 mg, 26%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 509, 511 (3 : 2), encontrado 509, 511 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,36-7,18 (m, 6H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,53-5,23 (m, 3H), 4,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,93-2,67 (m, 2H), 1,98-

1,57 (m, 4H), 1,31-1,14 (m, 3H), 1,12 (s, 9H).

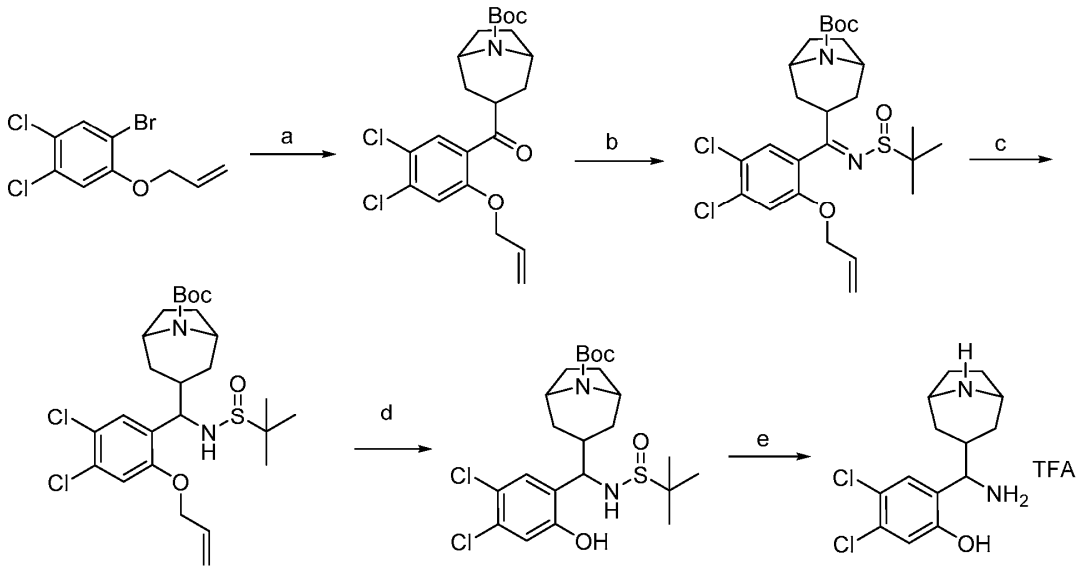
Etapa b:

A una mezcla agitada de *N*-[(1-bencilpiperidin-4-il)[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (31 mg, 0,06 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (4 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((1-bencilpiperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 469, 471 (3 : 2), encontrado 469, 471 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de *N*-((1-bencilpiperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso(6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD Columna, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 60% B en 6,5 min; Detector: UV 254 nm; Tiempo de retención: 5,9 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron concentradas bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 41 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(1-bencilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (12,4 mg, 43% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 365, 367 (3 : 2), encontrado 365, 367 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,62-7,40 (m, 6H), 7,11 (s, 1H), 4,37-4,28 (m, 3H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,17-2,91 (m, 2H), 2,55-2,38 (m, 1H), 2,32-2,15 (m, 1H), 1,83-1,44 (m, 3H); ^{19}F NMR (282, CD_3OD) δ -76,98.

Ejemplo 111. Compuesto 42 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 42

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (0,71 g, 2,51 mmol) en THF (8 mL) se agregó *i*-PrMgCl (1,68 mL, 3,36 mmol, solución 2M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C por 30 min. Después se agregó 3-[metoxi(metil)carbamoil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 1,68 mmol) en la reacción. La reacción se agitó a 0 °C por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EA (50 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3-[[2-(but-3-en-1-il)-4,5-diclorofenil]carbonil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,32 g, 40%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 462, 464 (3 : 2), encontrado 462, 464 (3 : 2);

Etapa b:

A una solución agitada de 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]carbonil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (0,25 g, 0,57 mmol) y *terc*-butansulfinamida (83 g, 0,68 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,26 g, 1,14 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción

se agitó a 70 °C por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (0,26 g, 76%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 565, 567 (3 : 2), encontrado 565, 567 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,12-5,99 (m, 1H), 5,43 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,28-4,16 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,87-1,66 (m, 5H), 1,48 (s, 9H), 1,22 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,37 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (28 mg, 0,74 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) y se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo ligero (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2), encontrado 545, 547 (3 : 2).

Etapa d:

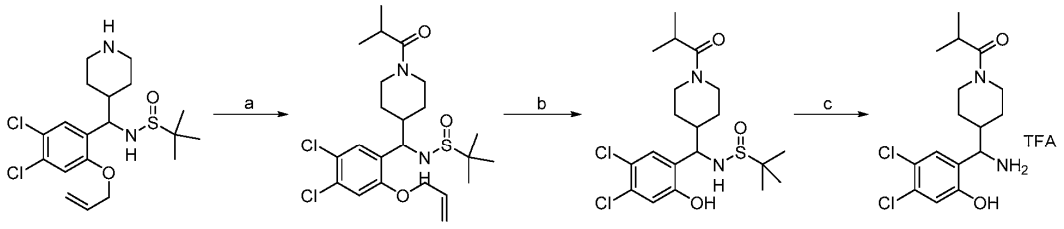
A una solución agitada de 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,37 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,004 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (28 mg, 0,73 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 3-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (0,13 g, 54% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 527, 529 (3 : 2), encontrado 527, 529 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,30-4,00 (m, 3H), 2,42 (s, 1H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,80-1,54 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 10H), 1,27-1,19 (m, 10H).

Etapa e:

A una solución agitada de 3-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato *de terc-butilo* (0,13 g, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Después la mezcla anterior se disolvió en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 60% B en 6,50 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,40 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 42 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido rosa ligero (37,7 mg, 47%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 301, 303 (3 : 2), encontrado 301, 303 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,28-4,09 (m, 2H), 4,06-3,88 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 1H), 2,23-1,99 (m, 4H), 1,99-1,70 (m, 2H), 1,70-1,27 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,95.

Ejemplo 112. Compuesto 43 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona)



Compuesto 43

Etapa a:

A una solución agitada de HATU (0,27 g, 0,72 mmol) y ácido 2-metilpropanoico (63 mg, 0,72 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol) y Et_3N (72 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la solución resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-metilpropanoil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (70 mg, 60%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 489, 491 (3 : 2), encontrado 489, 491 (3 : 2).

Etapa b:

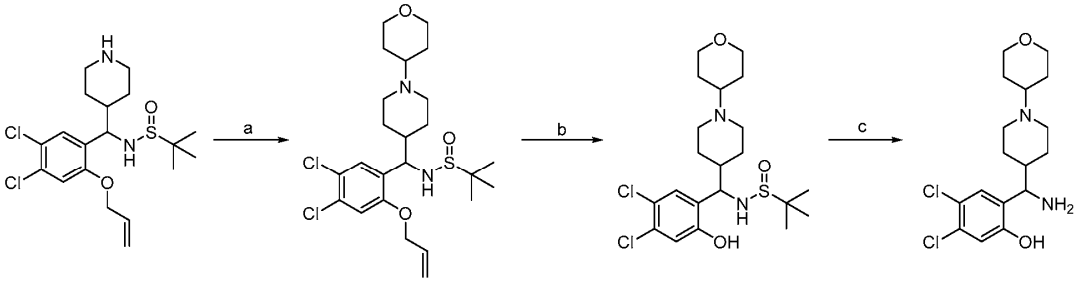
A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-metilpropanoil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, 0,16 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) en THF (2 mL) se agregaron $NaBH_4$ (12 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-isobutitilpiperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 449, 451

(3 : 2), encontrado 449, 451 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-isobutitilpiperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 23% B a 45% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,58 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 43 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona) como un sólido rosado (12,0 mg, 22% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), encontrado 345, 347 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,73-4,50 (m, 1H), 4,21-3,98 (m, 2H), 3,14-2,89 (m, 2H), 2,69-2,29 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,43-1,15 (m, 3H), 1,15-0,95 (q, *J* = 6,6 Hz, 6H); ^{19}F-NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,98.

Ejemplo 113. Compuesto 44 (2-(amino(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 44

Etapa a:

A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol), HOAc (29 mg, 0,48 mmol) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (96 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 mL) se agregó $NaBH(OAc)_3$ (0,30 g, 1,43 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,20 g, 75%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 503, 505 (3 : 2), encontrado 503, 505 (3 : 2).

Etapa b:

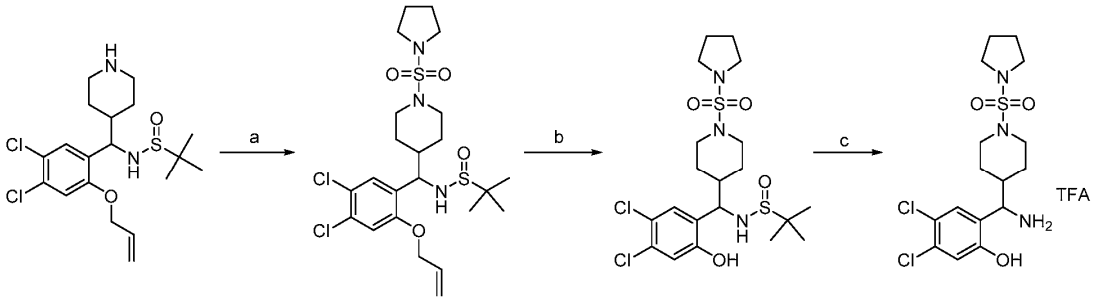
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 mg, 0,46 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,11 g, 0,09 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (35 mg, 0,92 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 463, 465 (3 : 2), encontrado 463, 465 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 30% B a 40% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,28 min. Las fracciones que contienen el producto deseado recolectadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 44 (2-(amino(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido

blancuzco (28 mg, 17% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 359, 361 (3 : 2), encontrado 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,99 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,61-2,43 (m, 1H), 2,27-2,06 (m, 2H), 2,00 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,86-1,73 (m, 3H), 1,62-1,23 (m, 5H).

Ejemplo 114. Compuesto 45 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(1-(pirrolidin-1-ilsulfonilo)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 45

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,28 g, 0,67 mmol) y Et_3N (0,20 g, 2,00 mmol) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de pirrolidin-1-sulfonilo (0,34 g, 2,00 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% a 80% de ACN en agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(pirrolidin-1-sulfonilo)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,30 g, 73%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{35}Cl_2N_3O_4S_2$ [M + H]$^+$: 552, 554 (3 : 2), encontrado 552, 554 (3 : 2).

Etapa b:

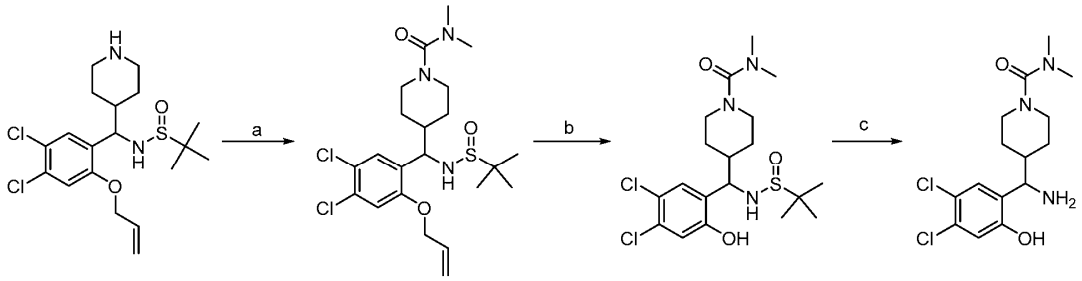
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(pirrolidin-1-sulfonilo)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,54 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0,01 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (41 mg, 1,09

mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagaron con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajeron con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(pirrolidin-1-ilsulfonilo)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{31}Cl_2N_3O_4S_2$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 2), encontrado 512, 514 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(pirrolidin-1-ilsulfonilo)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 21% B a 58% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,80 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 45 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(1-(pirrolidin-1-ilsulfonilo)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (30 mg, 18% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2), encontrado 408, 410 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,35-3,24 (m, 4H), 2,85 (td, *J* = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 2,73 (td, *J* = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,09-1,87 (m, 5H), 1,54-1,24 (m, 3H); ^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,95.

Ejemplo 115. Compuesto 46 (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-*N*,*N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida)



Compuesto 46

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,17 g, 0,41 mmol) y Et_3N (0,12 g, 1,22 mmol) en DCM (3 mL, 47,19 mmol) se agregó cloruro de *N*,*N*-dimetilcarbamoilo (0,13 g, 1,22 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-*N*,*N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (80 mg, 36%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 490, 492 (3 : 2), encontrado 490, 492 (3 : 2).

Etapa b:

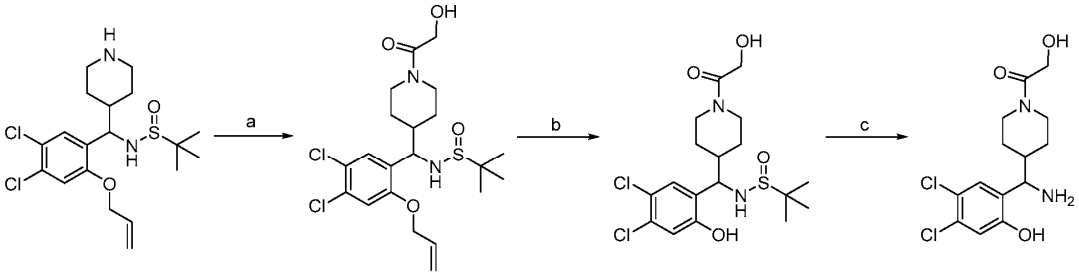
A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-*N*,*N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (38 mg, 0,03 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (25 mg, 0,65 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-*N*,*N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ [M

+ H]$^+$: 450, 452 (3 : 2), encontrado 450, 452 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-*N*,*N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida (crudo) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 23% B a 70% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,12 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 46 (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-*N*,*N*-dimetilpiperidin-1-carboxamida) como un sólido blancuzco (18 mg, 37% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 346, 348 (3 : 2), encontrado 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,83-2,63 (m, 2H), 2,06-1,85 (m, 2H), 1,49-1,18 (m, 3H).

Ejemplo 116. Compuesto 47 (1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-hidroxietan-1-ona)



Compuesto 47

Etapa a:

A una solución agitada de HATU (0,27 g, 0,72 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (54 mg, 0,72 mmol) en DMF (4 mL) se agregaron una solución de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol) en DMF (1 mL) y Et_3N (72 mg, 0,72 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó

por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó 50% de ACN eluido, instantáneo de fase inversa en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (60 mg, 53%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 477, 479 (3 : 2), encontrado 477, 479 (3 : 2).

Etapa b:

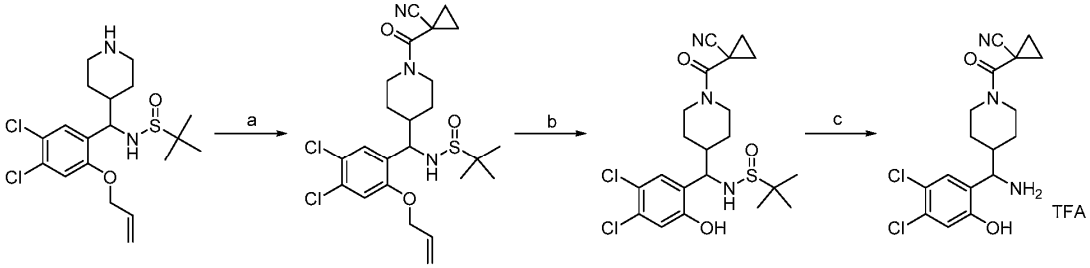
A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,13 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0,003 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 437, 439 (3 : 2), encontrado 437, 439 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD, Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 23% B a 50% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,67 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 47 (1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-hidroxietan-

1-ona) como un sólido amarillo (20 mg, 13%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 333, 335 (3 : 2), encontrado 333, 335 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 38,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 38,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,50-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 117. Compuesto 48 (ácido trifluoroacético de 1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-carbonil)ciclopropancarbonitrilo)



Compuesto 48

Etapa a:

A una solución agitada de HATU (0,42 g, 1,09 mmol) y ácido 1-cianociclopropano-1-carboxílico (48 mg, 0,43 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron Et_3N (43 mg, 0,43 mmol) y una solución de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h adicional a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 30% a 70% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-([1-[(1-cianociclopropil)carbonil]piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,10 g, 82%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 512, 514 (3 : 2), encontrado 512, 514 (3 : 2).

Etapa b:

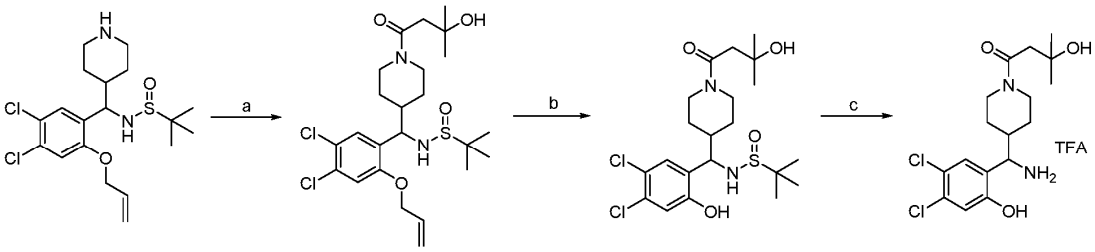
A una solución agitada de *N*-([1-[(1-cianociclopropil)carbonil]piperidin-4-

il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,02 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (15 mg, 0,39 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((1-(1-cianociclopropancarbonil)piperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 472, 474 (3 : 2), encontrado 472, 474 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-((1-(1-cianociclopropancarbonil)piperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente:18% B a 68% B en 7 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,20 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 48 (ácido trifluoroacético de 1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-carbonil)ciclopropancarbonitrilo) como un sólido blancuzco (28,4 mg, 53% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 368, 370 (3 : 2), encontrado 368, 370 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,30-3,02 (m, 1H), 2,95-2,58 (m, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,58 (s, 4H), 1,50-1,28 (m, 3H); ^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,03.

Ejemplo 118. Compuesto 49 (ácido trifluoroacético de 1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona)



Compuesto 49

Etapa a:

A una solución agitada de HATU (0,49 g, 1,29 mmol) y ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico (0,10 g, 0,86 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron Et_3N (0,86 g, 0,86 mmol) y una solución de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,18 g, 0,43 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h adicional a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% a 80% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(3-hidroxi-3-metilbutanoilo)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido rojo (0,14 g, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2).

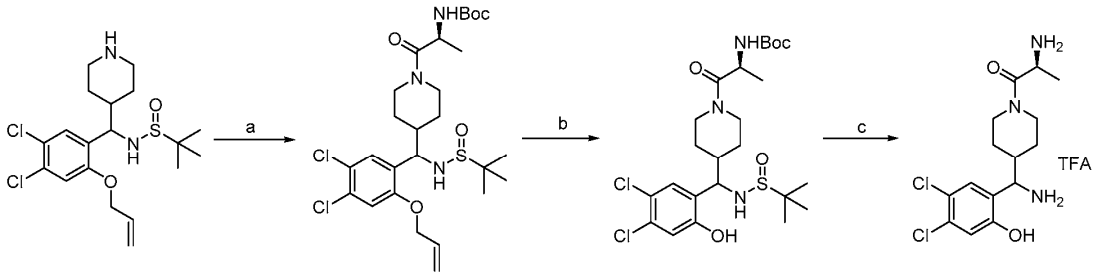
Etapa b:

A una mezcla agitada de *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(3-hidroxi-3-metilbutanoilo)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,14, 0,27 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0,03 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(3-hidroxi-3-metilbutanoilo)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 479, 481 (3 : 2), encontrado 479, 481 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(3-hidroxi-3-metilbutanoilo)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 50% B en 7 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,28 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 49 (ácido trifluoroacético de 1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxil-3-metilbutan-1-ona) como un sólido blancuzco (37 mg, 49% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), encontrado 375, 377 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 54,9, 13,4 Hz, 1H), 4,25-4,03 (m, 2H), 3,20-2,96 (m, 1H), 2,75-2,53 (m, 3H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,01 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,47-1,12 (m, 9H); ^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,00.

Ejemplo 119. Compuesto 50 (ácido trifluoroacético de (2*S*)-2-amino-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona)



Compuesto 50

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,20 g, 1,06 mmol) y *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,44 g, 1,06 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron Et_3N (0,32 g, 3,18 mmol) y EDCI (0,61 g, 3,18 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó

por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (9/1) para proporcionar ((2*S*)-1-(4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato *de terc-butilo* como un sólido amarillo (0,15 g, 42%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 590, 592 (3 : 2), encontrado 590, 592 (3 : 2).

Etapa b:

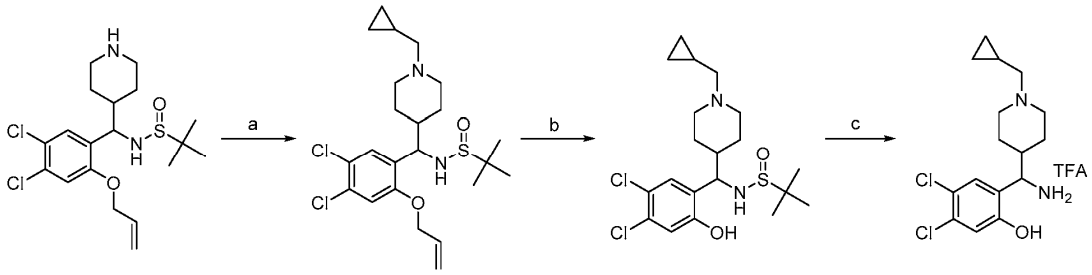
A una mezcla agitada de ((2*S*)-1-(4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato *de terc-butilo* (100 mg, 0,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,002 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar ((2*S*)-1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato *de terc-butilo* crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 550, 552 (3 : 2), encontrado 550, 552 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de ((2*S*)-1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato *de terc-butilo* (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso(6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h adicional a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm s 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad

de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 42% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,80 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 50 (ácido trifluoroacético de (2*S*)-2-amino-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) como un sólido amarillo (47,2 mg, 53% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 346, 348 (3 : 2), encontrado 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,56 (dd, *J* = 38,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 38,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 3,25-3,01 (m, 1H), 2,85-2,57 (m, 1H), 2,52-2,32 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 1,44-1,05 (m, 3H); ^{19}F-NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,93.

Ejemplo 120. Compuesto 51 (ácido trifluoroacético de 2-[amino[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 51

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0. 20 g, 0,48 mmol) y ciclopropanecarbaldehído (50 mg, 0,71 mmol) en MeOH (4 mL) se agregaron AcOH (29 mg, 0,48 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (0,30 g, 1,43 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% MeOH en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,17 g, 75%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_2S$ [M + H]$^+$: 473, 475 (3 : 2),

encontrado 473, 475 (3 : 2).

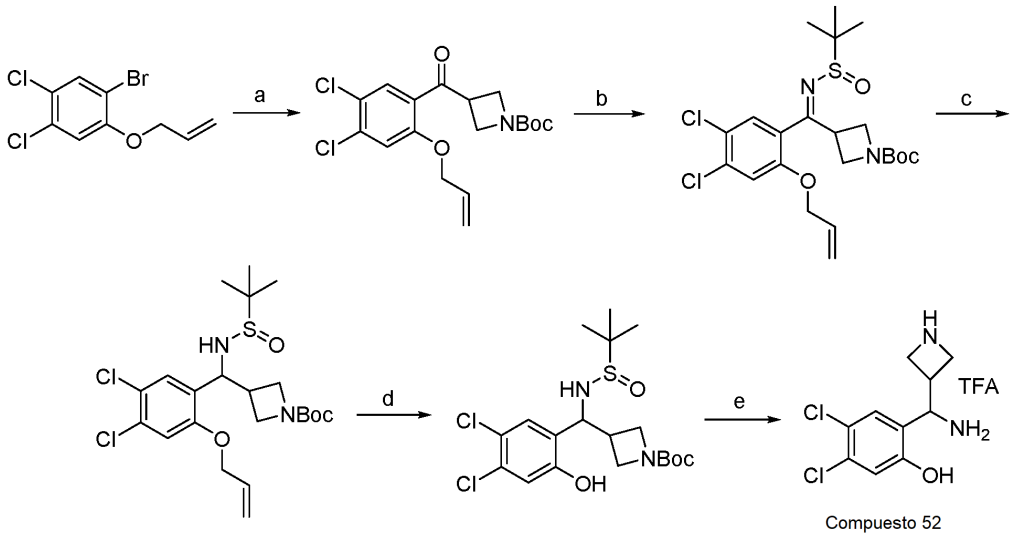
Etapa b:

A una mezcla agitada de *N*-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,17g, 0,36 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0,01 mmol) en THF (4 mL) se agregó $NaBH_4$ (20 mg, 0,54 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), encontrado 433, 435 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 33% B a 50% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,86 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 51 (ácido trifluoroacético de 2-[amino[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (18 mg, 19% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), encontrado 329, 331 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,10-2,87 (m, 4H), 2,53-2,36 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 1,80-1,49 (m, 3H), 1,20-1,03 (m, 1H), 0,86-0,71 (m, 2H), 0,50-0,30 (m, 2H).

Ejemplo 121. Compuesto 52 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(azetidin-3-il)metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 52

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (2,40 g, 8,60 mmol) en THF (20 mL) se agregó *i*-PrMgCl (5,73 mL, 11,46 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C por 30 min. Después se agregó 3-[metoxi(metil)carbamoil]azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,40 g, 5,73 mmol) en la reacción. La reacción se agitó a 0 °C por 1,5 h adicional. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EA (50 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]carbonil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo ligero (1,30 g, 53%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}Cl_2NO_4$ [M + Na]$^+$: 408, 410 (3 : 2), encontrado 408, 410 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,28-6,06 (m, 1H), 5,56-5,36 (m, 2H), 4,74 (d, *J* = 5,8, Hz, 2H), 4,19-4,00 (m, 5H), 1,46 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]carbonil]azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 1,29 mmol) y terc-butansulfinamida (0,47 g, 3,88 mmol) en THF (8 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (2,36 g, 10,36 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 70 °C por 16 h. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla

resultante se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (0,49 g, 70%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 489, 491 (3 : 2), encontrado 489, 491 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,49 g, 1,00 mmol) en MeOH (5 mL) se agregaron $NaBH_4$ (76 mg, 2,00 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) y se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo ligero (0,50 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 513, 515 (3 : 2), encontrado 513, 515 (3 : 2).

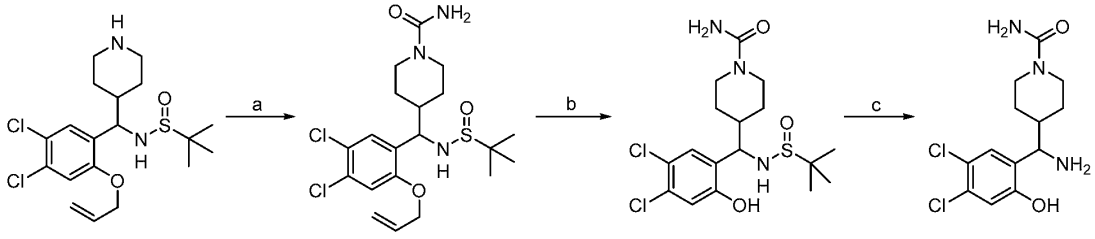
Etapa d:

A una solución agitada de 3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 1,02 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (59 mg, 0,05 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (77 mg, 2,03 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 65% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ 473, 475 (3 : 2), encontrado 473, 475 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de 3-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,20 g, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Después la mezcla anterior se disolvió en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 6% B a 18% B en 9 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,80 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 52 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(azetidin-3-il)metil]-4,5-diclorofenol) como un aceite púrpura (44,7 mg, 28%): LCMS (ESI) calculado para $C_{10}H_{12}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 247, 249 (3 : 2), encontrado 247, 249 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,31-4,13 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,11.

Ejemplo 122. Compuesto 53 (4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxamida)



Compuesto 53

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y Et_3N (72 mg, 0,72 mmol) en DCM (3 mL) se agregó isocianatotrimetilsilano (66 mg, 0,57 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la solución

resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida como un aceite incoloro (0,15 g, 68%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), encontrado 462, 464 (3 : 2).

Etapa b:

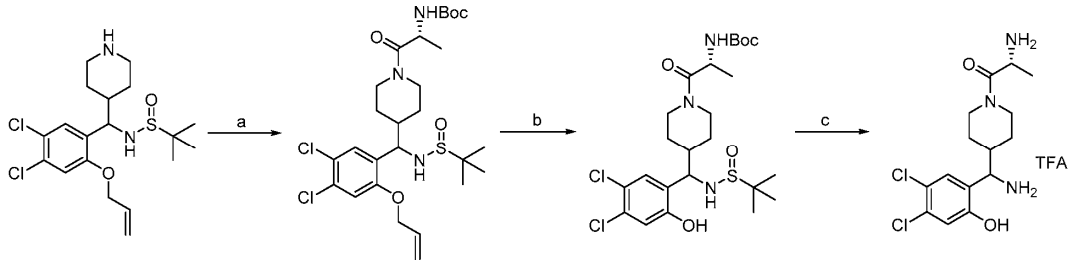
A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida (0,15 g, 0,33 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0,01 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (18 mg, 0,50 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (2 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxamida. El residuo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{25}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 422, 424 (3 : 2), encontrado 422, 424 (3 : 2).

Etapa c:

A una mezcla agitada de 4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso(6 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la solución resultante se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 90% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,75 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 53 (4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxamida) como un sólido blancuzco (69,6 mg, 71% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2), encontrado 318, 320 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,11 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* =

13,7 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,85-2,62 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,50-1,09 (m, 3H).

Ejemplo 123. Compuesto 54 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-2-amino-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona)



Compuesto 54

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,20 g, 1,06 mmol) y *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,44 g, 1,06 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron Et_3N (0,32 g, 3,18 mmol) y EDCI (0,61 g, 3,18 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (9/1) para proporcionar *de terc-butilo* ((2*R*)-1-(4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato como un sólido amarillo (0,10 g, 36%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 590, 592 (3 : 2), encontrado 590, 592 (3 : 2).

Etapa b:

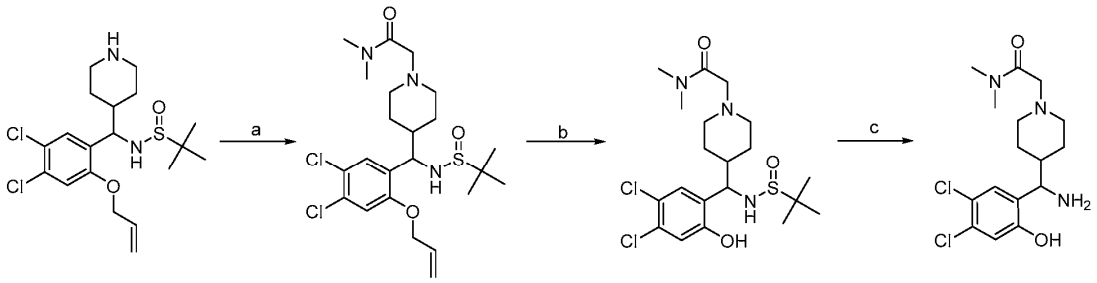
A una mezcla agitada de ((2*R*)-1-(4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato *de terc-butilo* (0,10 g, 0,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,002 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron

sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (((2*R*)-1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato *de terc-butilo* crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 550, 552 (3 : 2), encontrado 550, 552 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de ((2*R*)-1-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato *de terc-butilo* (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h adicional a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05%TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 42% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,80 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron concentradas bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 54 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-2-amino-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) como un sólido amarillo (34,5 mg, 48% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), encontrado 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,56 (dd, *J* = 38,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 38,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 3,25-3,01 (m, 1H), 2,83-2,57 (m, 1H), 2,50-2,29 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 1,52-1,10 (m, 3H); ^{19}F-NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,92.

Ejemplo 124. Compuesto 55 (2-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-*N*,*N*-dimetilacetamida)



Compuesto 55

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol) y DIEA (62 mg, 0,48 mmol) en DCM (3 mL) se agregó 2-bromo-*N*,*N*-dimetilacetamida (48 mg, 0,29 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa con 80% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar 2-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida como un aceite amarillo (50 mg, 42%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{35}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 504, 506 (3 : 2), encontrado 504, 506 (3 : 2).

Etapa b:

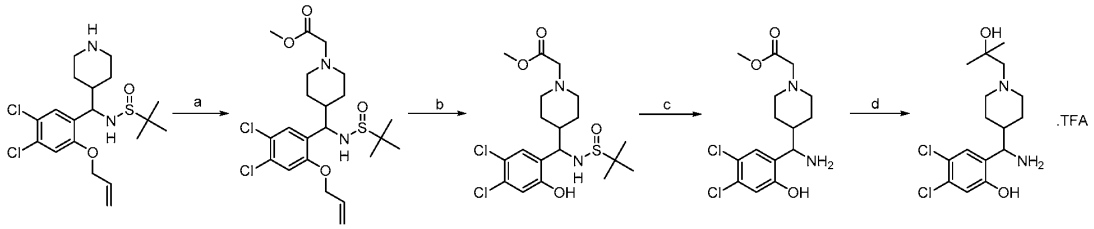
A una solución agitada de 2-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (50 mg, 0,10 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0,002 mmol) en THF (4 mL) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo 2-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 464, 466 (3 : 2), encontrado 464, 466 (3 : 2).

Etapa c:

A una mezcla agitada de 2-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-

dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (50 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 60% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,38 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 55 (2-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-*N*,*N*-dimetilacetamida) como un aceite incoloro (18 mg, 46% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2), encontrado 360, 362 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,03 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,16-1,96 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 3H).

Ejemplo 125. Compuesto 56 (ácido trifluoroacético de 2-[amino[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 56

Etapa a:

A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,11 g, 0,72 mmol) en ACN (5 mL) se agregó DIEA (0,12 g, 0,95 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 80% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar 2-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il)acetato de metilo como un aceite amarillo (0,18 g,

77%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 491, 493 (3 : 2), encontrado 491, 493 (3 : 2).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 2-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il)acetato de metilo (0,18 g, 0,37 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,01 mmol) en THF (3 mL) se agregaron $NaBH_4$ (17 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)acetato de metilo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 451, 452 (3 : 2), encontrado 451, 452 (3 : 2).

Etapa c:

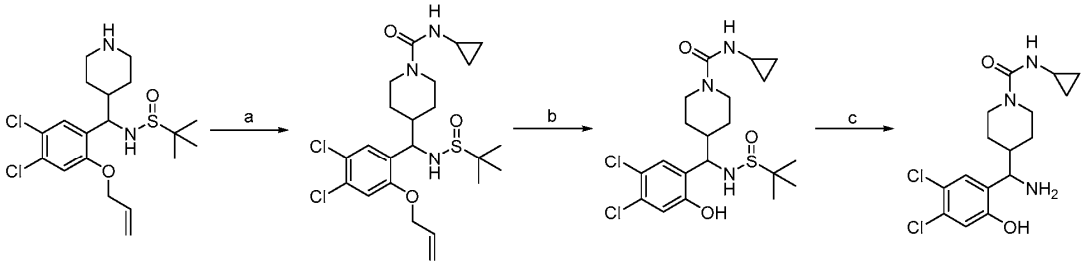
A una solución agitada de 2-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)acetato de metilo (crudo) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar 2-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]acetato de metilo como un aceite amarillo ligero (0,10 g, 80% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 2), encontrado 347, 349 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de 2-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]acetato de metilo (80 mg, 0,23 mmol) en THF (3 mL) se agregó MeMgBr (0,27 g, 2,30 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Sunfire Prep C_{18} OBD Columna, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05%TFA), Fase Móvil B: ACN;

Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 45% B en 6 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron concentradas bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 56 (2-[amino[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol trifluoroacético ácido) como un sólido blancuzco (15 mg, 19%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{24}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 2), encontrado 347, 349 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,29-2,96 (m, 4H), 2,55-2,30 (m, 1H), 2,26-2,09 (m, 1H), 1,95-1,48 (m, 3H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 126. Compuesto 57 (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-*N*-ciclopropilpiperidin-1-carboxamida)



Compuesto 57

Etapa a:

A una solución agitada de CDI (0,21 g, 1,29 mmol) y Et_3N (0,26 g, 2,58 mmol) en THF (5 mL) se agregó *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,18 g, 0,43 mmol) en porciones a 0 °C. Después de agitar por 1 h a 0 °C, ciclopropanamina (73,5 mg, 1,29 mmol) se agregó a la solución resultante a 0 °C. La solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 h adicional. La solución resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-ciclopropil-4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida como un aceite amarillo (0,17 g, 70%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 502, 504 (3 : 2), encontrado 502, 504 (3 : 2).

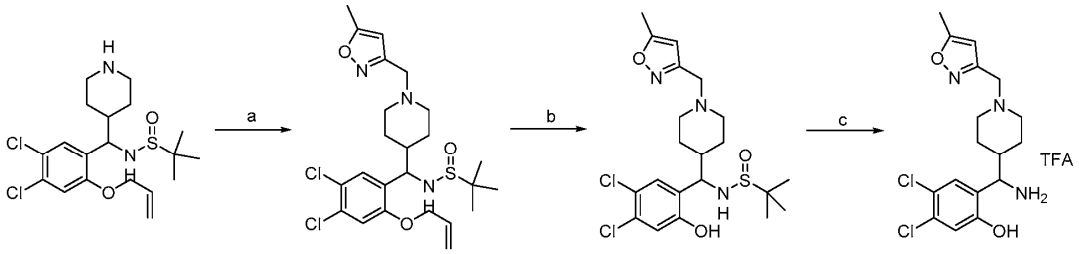
Etapa b:

A una solución agitada de *N*-ciclopropil-4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida (0,17 g, 0,34 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (38 mg, 0,03 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (19 mg, 0,65 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-ciclopropil-4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), encontrado 462, 464 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-ciclopropil-4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carboxamida (crudo) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 34% B a 46% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,0 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron concentradas bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 57 (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-*N*-ciclopropilpiperidin-1-carboxamida) como un sólido blancuzco (25 mg, 31% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2), encontrado 358, 360 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,29-1,08 (m, 2H), 0,70-0,62 (m, 2H), 0,52-0,40 (m, 2H).

Ejemplo 127. Compuesto 58 (ácido trifluoroacético de 2-[amino([1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 58

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y DIEA (0,12 g, 0,95 mmol) en ACN (8 mL) se agregó 3-(bromometil)-5-metil-1,2-xazol (0,13 g, 0,72 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 65% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (90 mg, 37%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 514, 516 (3 : 2), encontrado 514, 516 (3 : 2).

Etapa b:

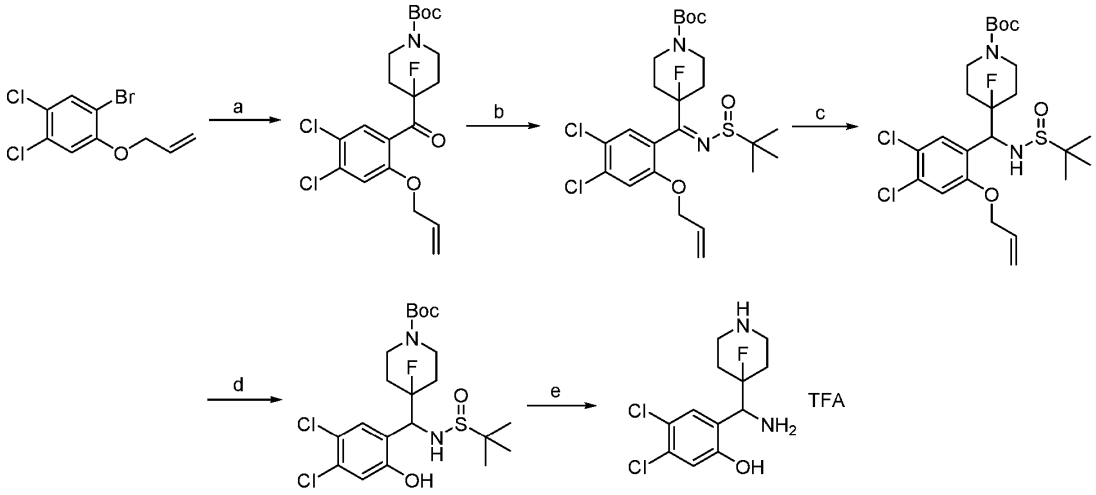
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (7,9 mg, 0,21 mmol, 1,2 equiv) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 474, 476 (3 : 2), encontrado 474, 476 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(5-metil-1,2-

oxazol-3-il)metil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 50% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,88 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 58 (ácido trifluoroacético de 2-[amino([1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido marrón (9,8 mg, 20% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 370, 372 (3 : 2), encontrado 370, 372 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,23-2,98 (m, 2H), 2,54-2,38 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33-2,19 (m, 1H), 1,86-1,51 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,98.

Ejemplo 128. Compuesto 59 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(4-fluoropiperidin-4-il)metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 59

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (1,50 g, 5,17 mmol) en THF (15 mL) se agregó *i*-

PrMgCl (3,44 mL, 6,88 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C por 30 min. Después se agregó 4-fluoro-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (1,00 g, 3,44 mmol) en la reacción. La reacción se agitó a 0 °C por 1,5 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) y se diluyó con EA (50 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]carbonil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,50 g, 27%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{24}Cl_2FNO_4$ [M + H - 56]+: 376, 378 (3 : 2), encontrado 376, 378 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,32 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,07-5,94 (m, 1H), 5,46-5,32 (m, 2H), 4,59 (dt, *J* = 5,6, 1,4 Hz, 2H), 4,10 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,50 g, 1,16 mmol) y terc-butansulfinamida (0,21 g, 1,73 mmol) en THF (8 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,79 g, 3,47 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 70 °C por 16 h. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (50 mg, 7%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{33}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 557, 559 (3 : 2), encontrado 557, 559 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (50 mg, 0,09 mmol) en THF (1 mL) se agregaron $NaBH_4$ (7 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (50 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 559, 561 (3 : 2), encontrado 559, 561 (3 : 2).

Etapa d:

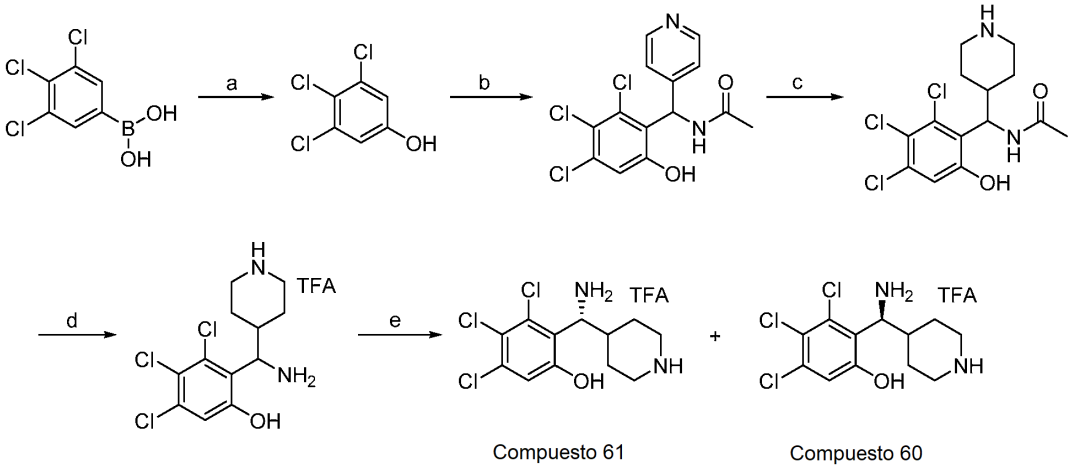
A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (50 mg, 0,09 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,05 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (7 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar de 4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón (40 mg, 86% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{31}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + Na]^+$ 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,19-2,95 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 2H), 1,81-1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,15 (s, 9H).

Etapa e:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (40 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 N, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Después la mezcla anterior se disolvió en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B a 70% B en 7 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención:

5,90 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 59 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(4-fluoropiperidin-4-il)metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (8,4 mg, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_2FN_2O$ [M + H]$^+$: 293, 295 (3 : 2), encontrado 293, 295 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,34 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,05-2,74 (m, 4H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,83-1,47 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,94, -172,46.

Ejemplo 129. Compuesto 60 (ácido trifluoroacético de (*S*)-2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol)) y Compuesto 61 (ácido trifluoroacético de (*R*)-2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol)



A una solución agitada de ácido (3,4,5-triclorofenil)borónico (6,00 g, 26,64 mol) y H_2O_2 (1,81 g, 53,27 mmol, 30%) en THF (10 mL) se agregaron NaOH (2,13 g, 53,27 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (100 mL) y se acidificó con HCl acuoso (1 *N*) a pH 3-4. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (9/1) para proporcionar 3,4,5-triclorofenol como un sólido amarillo ligero (3,10 g, 88%). LCMS (ESI) calculado para $C_6H_2Cl_3O$ [M - H]$^-$: 195, 197, 199 (3 : 3 : 1), encontrado 195, 197, 199 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H), 6,99 (s, 1H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 3,4,5-triclorofenol (0,59 g, 2,99 mmol), acetamida (0,21 g, 3,59 mmol) y piridin-4-carbaldehído (0,32 g, 2,99 mmol) se agregó $AlCl_3$ (59,8 mg, 0,45 mmol) por goteo a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 10 h a 110 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con agua (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na2SO anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[piridin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida como un aceite amarillo ligero (0,14 g, 12%). LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_2$ [M + H]$^+$: 345, 347 (1 : 1), encontrado 345, 347 (1 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,81-8,67 (m, 2H), 7,97-7,86 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

Etapa c:

A una solución de *N*-[piridin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida (0,10 g, 0,29 mmol) en co-solvente MeOH/AcOH (20 mL, v/v=1:1) se agregó PtO_2 (20 mg) en un tanque de presión. La mezcla se hidrogenó a 30 °C bajo atmósfera de hidrógeno (50 atm) por 6 h. La mezcla resultante se filtró a través de un celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[piperidin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida como un aceite incoloro (0,10 g, crudo). LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}Cl_3N_2O_2$ [M + H]+: 351, 353, 355 (3 : 3 : 1), encontrado 351, 353, 355 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6,97 (s, 1H), 5,51 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,07-2,82 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 3H).

Etapa d:

A una solución agitada de *N*-[piridin-4-il(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil]acetamida (0,14 g, 0,4 mmol) en HCl concentrado (3 mL) a 100 °C por 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 5% B a 40% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 7,18 min. Las fracciones que contiene el producto deseado se

recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol trifluoroacético como un sólido amarillo ligero (70 mg, 41%). LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_3N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), encontrado 309, 311, 313 (3 : 3 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (s, 1H), 4,69 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,05 (td, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 2,94 (td, *J* = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,80-1,49 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,06.

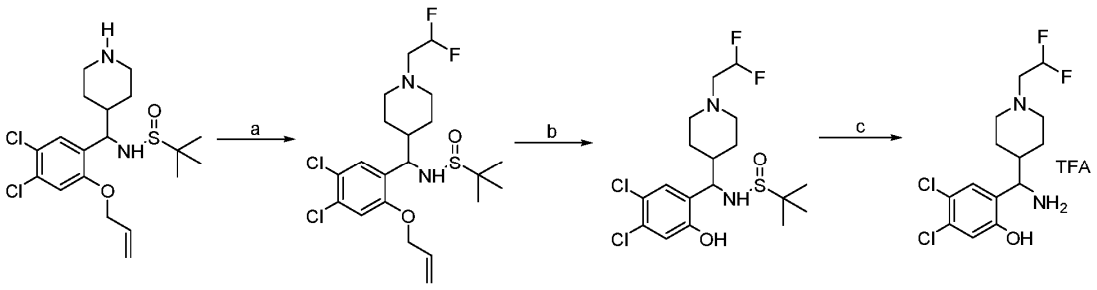
Etapa e:

Se separó ácido 2-[Amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol trifluoroacético (68 mg, 0,16 mmol) por SFC prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: CO_2, Fase Móvil B: MeOH (0,5% IPA); Velocidad de flujo: 40 mL/min; Gradiente: 35% B; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 2,56 min; RT_2: 5,4 min; Temperatura: 25 °C.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 61 (ácido trifluoroacético de (*R*)-2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol) a 2,56 min como un sólido amarillo ligero (5,1 mg, 8%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_3N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), encontrado 309, 311, 313 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,10 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -73,50.

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 60 (ácido trifluoroacético de (*S*)-2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4,5-triclorofenol) a 5,4 min como un sólido amarillo ligero (6,5 mg, 9%): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_3N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311, 313 (3 : 3 : 1), encontrado 309, 311, 313 (3 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19 (s, 1H), 4,40 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -73,51.

Ejemplo 130. Compuesto 62 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(1-(2,2-difluorOEtil)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 62

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y 1,1-difluoro-2-yodOEtano (0,27 g, 1,43 mmol) en MeCN (3 mL) se agregó K_2CO_3 (0,13 g, 0,95 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a 50 °C y se agitó por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(2,2-difluorOEtil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,12 g, 52%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 483, 485 (3 : 2), encontrado 483, 485 (3 : 2).

Etapa b:

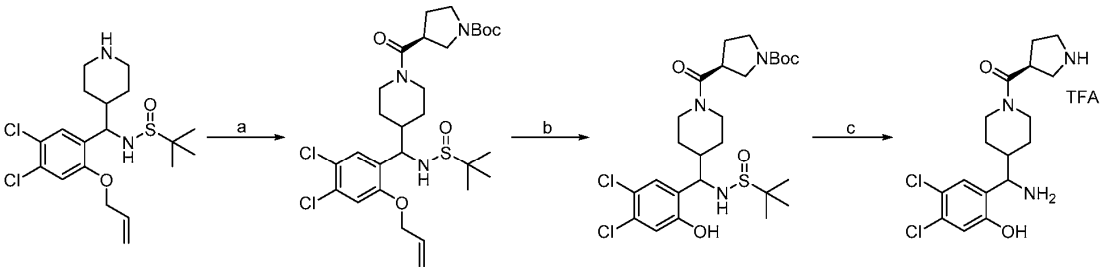
A una solución agitada de *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(2,2-difluorOEtil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,25 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0,01 mmol) en THF (10 mL) se agregaron $NaBH_4$ (14 mg, 0,38 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(2,2-

difluorOEtil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (80 mg, 73%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 443, 445 (3 : 2), encontrado 443, 445 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(2,2-difluorOEtil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,11 mmol) en DCM (2 mL) se agregaron TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,5% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 35% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 62 (ácido trifluoroacético de 2-(amino(1-(2,2-difluorOEtil)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido amarillo ligero (10 mg, 23%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2F_2N_2O$ $[M + H]^+$: 339, 341 (3 : 2), encontrado 339, 341 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 54,0 Hz; 1 H), 4,25 (d, *J* = 9,6 Hz; 1 H), 3,70-3,33 (m, 4H), 3,12-2,80 (m, 2H), 2,51-2,30 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,04, -121,72.

Ejemplo 131. Compuesto 63 (ácido trifluoroacético de (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-pirrolidin-3-il)metanona)



Compuesto 63

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (0,15 g, 0,72 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron Et_3N (0,15 g, 1,44 mmol) y EDCI (0,18 g, 0,96 mmol) a temperatura ambiente bajo

atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 3-(4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-*terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (0,18 g, 60%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), encontrado 616, 618 (3 : 2).

Etapa b:

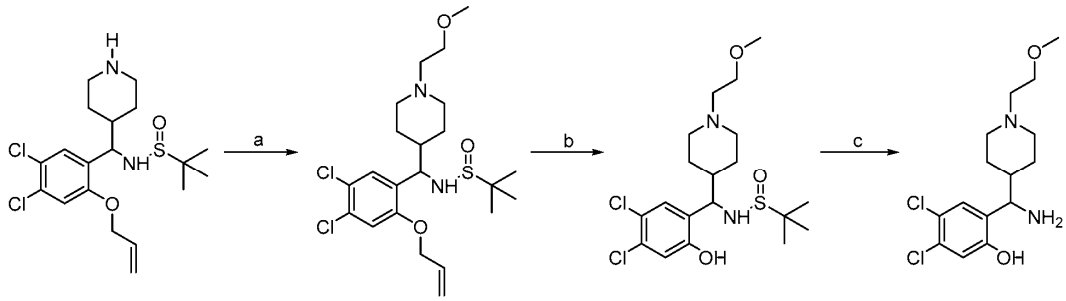
A una solución agitada de 3-(4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-*terc-butilo* (0,18 g, 0,29 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0,029 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo 3-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)- *terc-butilo*. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), encontrado 576, 578 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 3-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-*terc-butilo* (crudo) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad

de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 45% B en 7 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,52. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 63 (ácido trifluoroacético de (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-pirrolidin-3-il)metanona) como un sólido blancuzco (56,2 mg, 40% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 41,8, 13,3 Hz, 1H), 4,26-3,96 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 3H), 3,26-3,00 (m, 1H), 2,80-2,54 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,21-2,02 (m, 2H), 1,59-1,08 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,92.

Ejemplo 132. Compuesto 64 (2-(amino(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 64

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,18 g, 0,43 mmol) y DIEA (0,11 g, 0,86 mmol) en ACN (3 mL) se agregó 1-bromo-2-metoxietano (0,18 g, 1,29 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,17 g, 75%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{34}Cl_2N_2O_3S$ [M + H]$^+$: 477, 479 (3 : 2), encontrado 477, 479 (3 : 2).

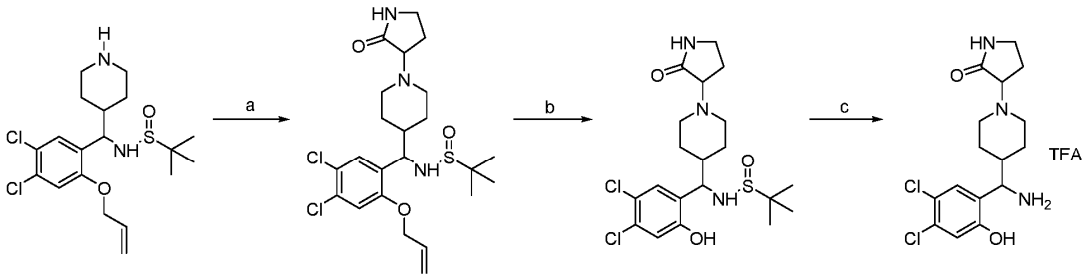
Etapa b:

A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,17 g, 0,36 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0,04 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (27 mg, 0,71 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 437, 439 (3 : 2), encontrado 437, 439 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregaron HCl acuoso (6 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C_{18} OBD Columna Prep, 100 Å 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 34% B a 50% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,80 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron para proporcionar el Compuesto 64 (2-(amino(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (25 mg, 31% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 333, 335 (3 : 2), encontrado 333, 335 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,51 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,06 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,16-1,87 (m, 3H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,46-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 133. Compuesto 65 (ácido trifluoroacético de 3-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona)



Compuesto 65

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,18 g, 0,43 mmol) y DIEA (0,11 g, 0,86 mmol) en ACN (3 mL) se agregó 3-bromopirrolidin-2-ona (0,21 g, 1,29 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 10 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% a 70% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,15 g, 63%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 502, 504 (3 : 2), encontrado 502, 504 (3 : 2).

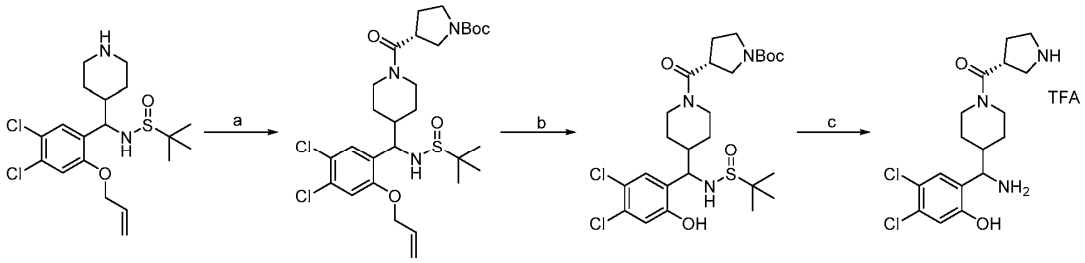
Etapa b:

A una mezcla agitada de *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,30 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0,03 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (17 mg, 0,45 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), encontrado 462, 464 (3 : 2)

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregaron HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 30% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,37 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron para proporcionar el Compuesto 65 (ácido trifluoroacético de 3-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona) como un sólido blancuzco (60 mg, 56% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2), encontrado 358, 360 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,33-4,18 (m, 2H), 4,15-3,74 (m, 1H), 3,67-3,38 (m, 4H), 3,23-3,00 (m, 1H), 2,58-2,24 (m, 4H), 1,88-1,50 (m, 3H).

Ejemplo 134. Compuesto 66 (ácido trifluoroacético de (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona)



Compuesto 66

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-((2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 5, Ejemplo 5) (0,20 g, 0,48 mmol) y ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (0,15 g, 0,72 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron Et_3N (0,15 g, 1,44 mmol) y EDCI (0,18 g, 0,96 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10

mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 3-(4-((2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (0,19 g, 62%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), encontrado 616, 618 (3 : 2).

Etapa b:

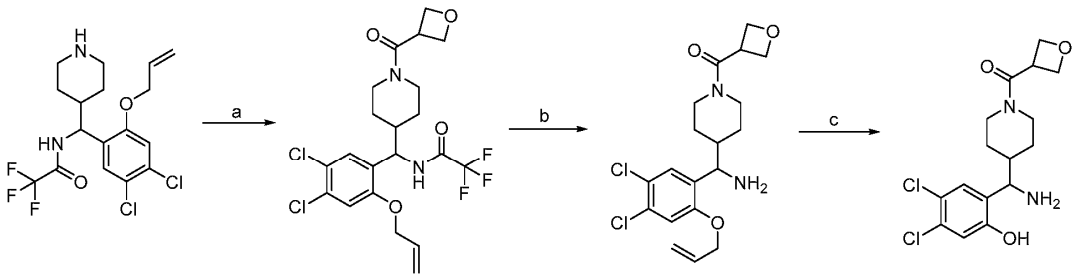
A una solución agitada de (3*R*)-*de terc-butilo* 3-(4-((2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato (0,19 g, 0,31 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0,031 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (18 mg, 0,47 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo 3-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc-butilo*. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), encontrado 576, 578 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 3-(4-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc-butilo* (crudo) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B a 45% B en 7 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,52. Las fracciones que contienen el producto deseado se

recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 66 (ácido trifluoroacético de (4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona) como un sólido blancuzco (60,1 mg, 42% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 41,8, 13,3 Hz, 1H), 4,26-3,96 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 3H), 3,26-3,00 (m, 1H), 2,80-2,54 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,21-2,02 (m, 2H), 1,59-1,08 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,92.

Ejemplo 135. Compuesto 67 (2-[amino[1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 67

Etapa a:

A una solución agitada de HATU (0,42 g, 1,09 mmol) y ácido oxetano-3-carboxílico (75 mg, 0,73 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron Et_3N (0,12 g, 1,09 mmol) y una solución de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,15 g, 0,36 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h adicional a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido amarillo (0,13 g, 72%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_2O_4$ [M + H]$^+$: 495, 497 (3 : 2), encontrado 495, 497 (3 : 2).

Etapa b:

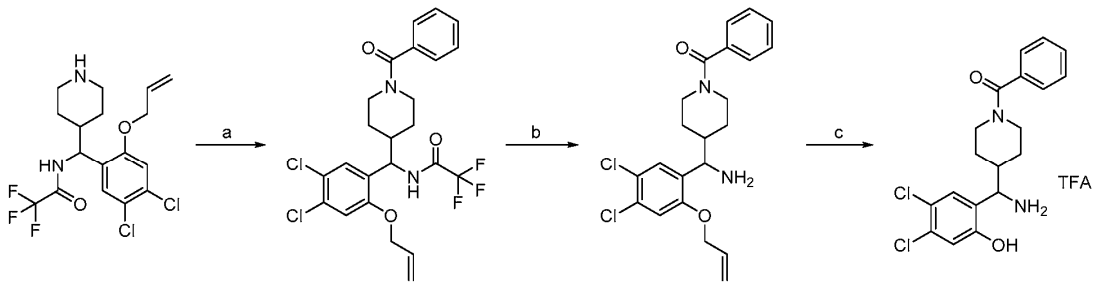
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,20 g, 0,40 mmol) en

MeOH/agua (10 mL/5 mL) se agregó KOH (0,11 g, 2,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 6 h a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-1-[1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-4-il]metanamina (0,10 g, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional como un sólido amarillo: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 2), encontrado 399, 401 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 1-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-1-[1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-4-il]metanamina (0,10 g, 0,25 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0,01 mmol) en THF se agregó $NaBH_4$ (14 mg, 0,38 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). La capa acuosa se recolectó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 35% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 67 (2-[amino[1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (18 mg, 20%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]+$: 359, 361 (3 : 2), encontrado 359, 361 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,90-4,75 (m, 4 H), 4,60 (dd, *J* = 36,8, 1,3 Hz; 1 H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,50 (dd, *J* = 36,8, 1,3 Hz; 1H), 3,12-2,88 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,49-1,01 (m, 3H).

Ejemplo 136. Compuesto 68 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(1-benzoilpiperidin-4-il)metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 68

Etapa a:

A una solución agitada de HATU (0,42 g, 1,09 mmol) y ácido benzoico (89 mg, 0,72 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron por goteo a una solución de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,15 g, 0,36 mmol) en DMF (2 mL) y Et_3N (0,11 g, 1,09 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-benzoilpiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido amarillo (0,12 g, 78%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$: 515, 517 (3 : 2), encontrado 515, 517 (3 : 2).

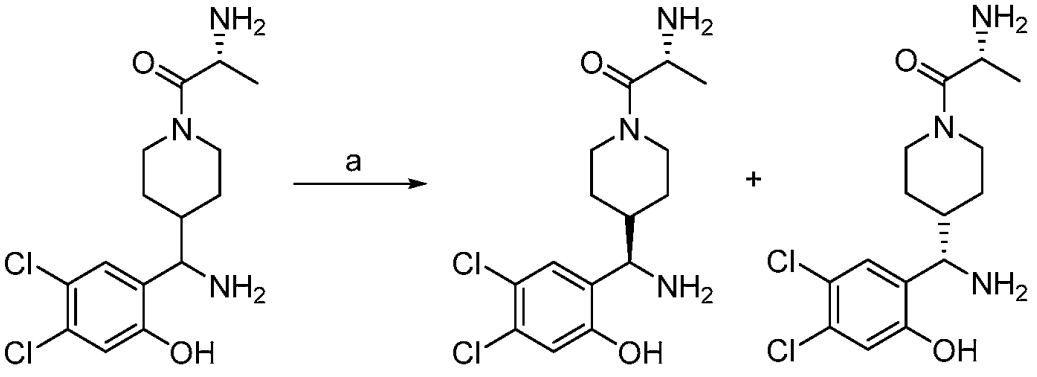
Etapa b:

A una solución agitada de *N*-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-benzoilpiperidin-4-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,12 g, 0,23 mmol) en MeOH/agua (10 mL/5 mL) se agregó KOH (64 mg, 1,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo como un sólido amarillo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), encontrado 419, 421 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(amino)metil)piperidin-1-il)(fenil)metanona (0,15 g, crudo) y $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,01 mmol) en THF se agregó NaBH4 (18 mg, 0,47 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). La capa acuosa se recolectó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,5% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 35% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 68 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(1-benzoilpiperidin-4-il)metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (63 mg, 52%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 379, 381 (3 : 2), encontrado 379, 381 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,42 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 4,80-4,65 (m, 1 H), 4,20 (d, *J* = 9,6 Hz; 1 H), 3,98-3,65 (m, 1 H), 3,20-2,65 (m, 2H), 2,50-2,31 (m, 1H), 2,12-1,88 (m, 1H), 1,59-1,11 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,00.

Ejemplo 137. Compuesto 69 ((*R*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) y Compuesto 87 ((*R*)-2-amino-1-(4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona)



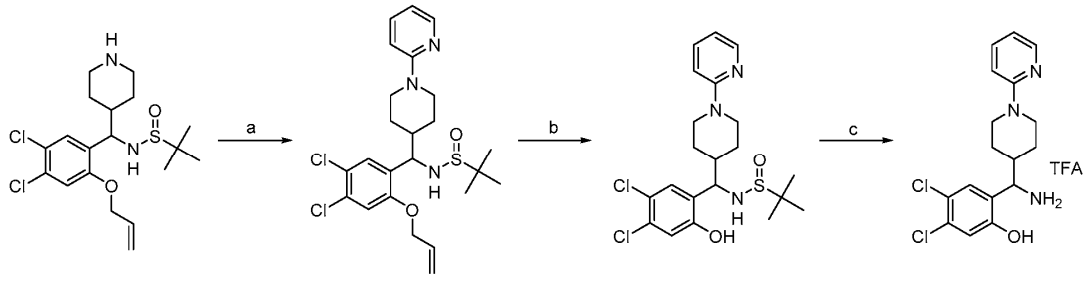
Etapa a:

Se separó (2*R*)-2-amino-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona (50 mg) por Chiral-HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 18 mL/min; Gradiente: 40% B a 40% B en 16 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 11,55 min; RT_2: 15,73 min; Volumen de inyección: 0,3 mL.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 87 ((*R*)-2-amino-1-(4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) como un sólido blancuzco (6,3 mg, 13%) a 11,55 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), encontrado 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 36,6, 13,5 Hz, 1H), 4,08-3,73 (m, 3H), 3,18-2,94 (m, 1H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,14-1,92 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 1H), 1,38-1,11 (m, 5H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 69 ((*R*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) como un sólido blancuzco (2,1 mg, 4%) a 15,73 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2), encontrado 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,56 (dd, *J* = 13,3, 38,9 Hz, 1H), 4,06-3,85 (m, 3H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,70-2,52 (m, 1H), 2,14-1,92 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 1H), 1,38-1,11 (m, 5H).

Ejemplo 138. Compuesto 70 (ácido trifluoroacético de 2-[amino[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 70

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,72 mmol) y 2-fluoropiridina (0,14 g, 1,43 mmol) en DMF (8 mL) se agregó *t*-BuOK (0,24 g, 2,15

mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 65% de ACN en agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (80 mg, 22%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{31}Cl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 496, 498 (3 : 2), encontrado 496, 498 (3 : 2).

Etapa b:

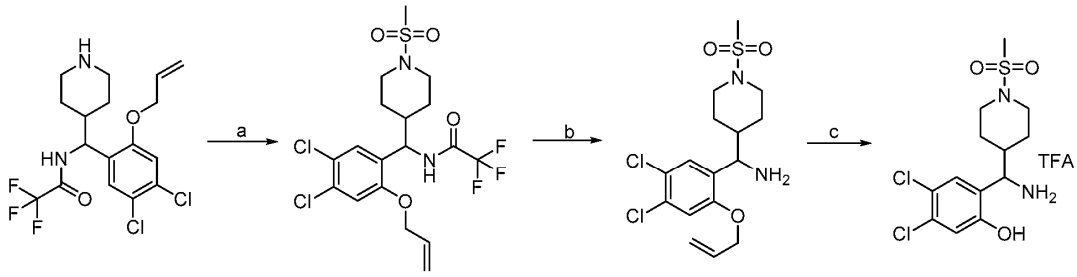
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,16 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0,03 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (12 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 456, 458 (3 : 2), encontrado 456, 458 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 16% B a 30% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 6,23 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida

para proporcionar el Compuesto 70 (ácido trifluoroacético de 2-[amino[1-(piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (5 mg, 11% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O$ [M + H]$^+$: 352, 354 (3 : 2), encontrado 352, 354 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 8,04 (dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 7,1, 4,9 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 16,4 Hz, 2H), 3,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,75-2,55 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,45-1,06 (m, 3H).

Ejemplo 139. Compuesto 71 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(1-metansulfonilopiperidin-4-il)metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 71

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,15 g, 0,36 mmol) y Et_3N (0,11 g) en DCM (5 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (84 mg, 0,73 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 2 h adicional a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la solución de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5/1) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](1-metansulfonilopiperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido amarillo (0,11 g, 61%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}Cl_2F_3N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 489, 491 (3 : 2), encontrado 489, 491 (3 : 2).

Etapa b:

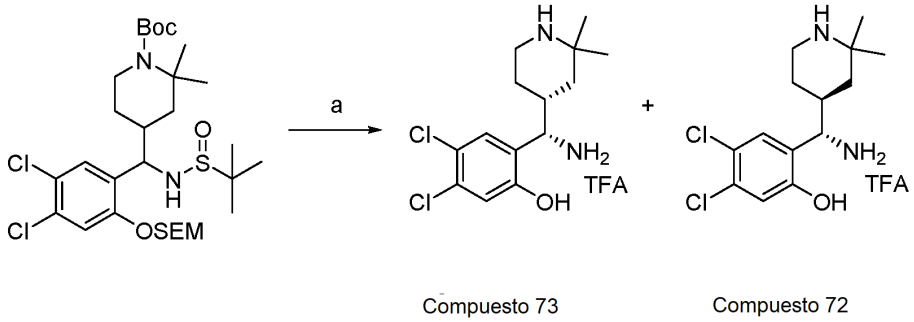
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](1-

metansulfonilopiperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (80 mg, 0,16 mmol) en MeOH/agua (5 mL/2 mL) se agregó KOH (0,11 g, 1,96 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 3 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar 1-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-1-(1-metansulfonilopiperidin-4-il)metanamina como un sólido amarillo ligero (44 mg, 68%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 393, 395 (3 : 2), encontrado 393, 395 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 1-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-1-(1-metansulfonilopiperidin-4-il)metanamina (0,10 g, 0,25 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0,01 mmol) en THF se agregó $NaBH_4$ (14 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (10 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 35% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 71 (ácido trifluoroacético de 2-[amino(1-metansulfonilopiperidin-4-il)metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (15 mg, 16%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 353, 355 (3 : 2), encontrado 353, 355 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,21 (d, *J* = 9,6 Hz; 1 H), 3,85 (d, *J* = 11,7 Hz; 1 H), 3,70 (d, *J* = 11,7 Hz; 1H), 2,83 (s, 3H), 2,80-2,58 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,59-1,20 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -76,96.

Ejemplo 140. Compuesto 72 (diastereoisómero 1 del ácido trifluoroacético de 2-(amino(2,2-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) y Compuesto 73 (diastereoisómero 2 del ácido trifluoroacético de 2-(amino(2,2-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 73 Compuesto 72

Etapa a:

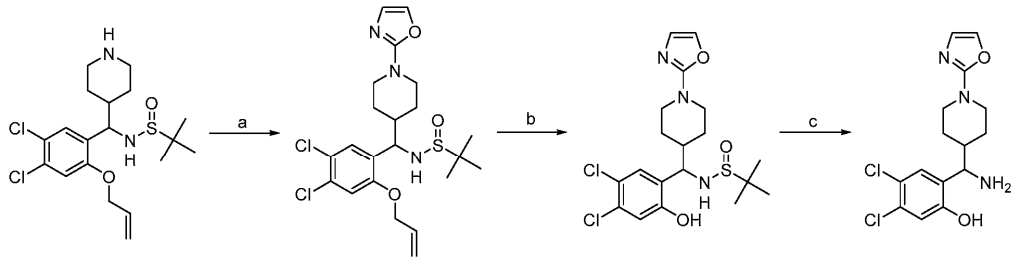
A una solución de 4-[(4,5-dicloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)[(2-metilpropano-2-sulfinil)amino]metil]-2,2-dimetilpiperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (Intermediario 50, Ejemplo 50) (65 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (12 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. Después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 19 mm x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B a 40% B en 8 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención RT_1: 6,55 min; RT_2: 7,05 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 73 (diastereoisómero 2 del ácido trifluoroacético de 2-(amino(2,2-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (14 mg, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 303, 304 (3 : 2), encontrado 303, 304 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,21 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,65-1,21 (m, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,01.

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 72 (diastereoisómero 1 del ácido trifluoroacético de 2-(amino(2,2-dimetilpiperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (8 mg, 20%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 303, 304 (3 : 2), encontrado 303, 304 (3 : 2); ^1H NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,61-1,27 (m, 9H).; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,01.

Ejemplo 141. Compuesto 74 (2-[amino[1-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 74

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) en NMP (5 mL) se agregaron *t*-BuOK (0,16 g, 1,43 mmol) y 2-bromo-1,3-xazol (0,14 g, 0,95 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó calentar a 150 °C y se agitó por 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua con 10 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (80 mg, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 486, 488 (3 : 2), encontrado 486, 488 (3 : 2).

Etapa b:

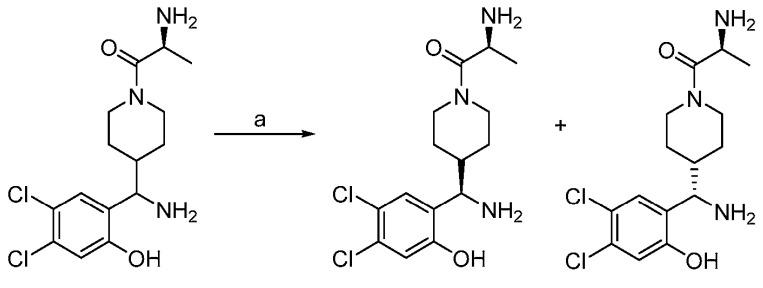
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,16 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,03 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (12 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida

para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 446, 448 (3 : 2), encontrado 446, 448 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 48% B a 52% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,63 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 74 (2-[amino[1-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (10 mg, 9% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 342, 344 (3 : 2), encontrado 342, 344 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMOS*d*$_6$ + D_2OD) δ 7,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,97-3,82 (m, 3H), 2,87-2,68 (m, 2H), 1,87-1,61 (m, 2H), 1,42-1,13 (m, 3H).

Ejemplo 142. Compuesto 75 ((*S*)-2-amino-1-(4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) y Compuesto 76 ((*S*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona)



Etapa a:

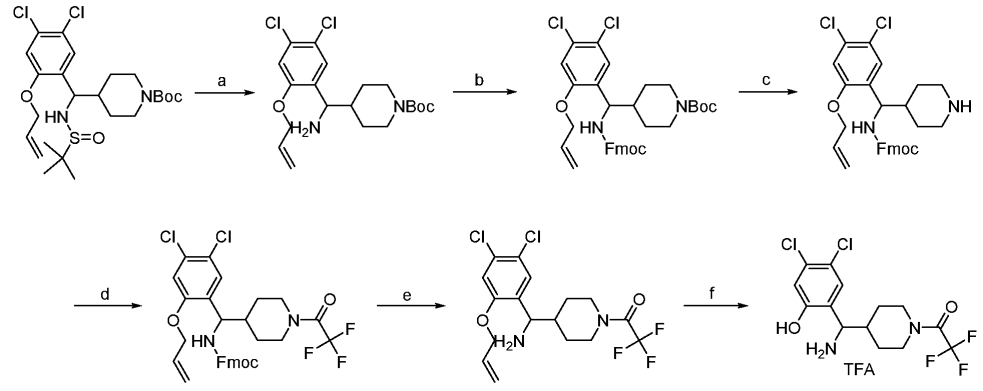
(2*S*)-2-Amino-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-

il)propan-1-ona (50 mg) se separó por Chiral-HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,2%IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 30% B en 18 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 12,47 min; RT_2: 15,87 min; Volumen de inyección: 0,3 mL.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 75 ((*S*)-2-amino-1-(4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) como un sólido blancuzco (8,8 mg, 18%) a 12,47 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 346, 348 (3 : 2), encontrado 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 37,8, 13,4 Hz, 1H), 4,15-3,79 (m, 3H), 3,16-2,94 (m, 1H), 2,74-2,52 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,42-1,09 (m, 5H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 76 ((*S*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona) como un sólido blancuzco (2,7 mg, 5%) a 15,87 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 346, 348 (3 : 2), encontrado 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 37,8, 13,4 Hz, 1H), 4,15-3,79 (m, 3H), 3,16-2,94 (m, 1H), 2,74-2,52 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,42-1,09 (m, 5H).

Ejemplo 143. Compuesto 77 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,2,2-trifluorOEtan-1-ona)



Compuesto 77

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,72 mmol) en 1,4-

dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se ajustó el valor de pH a 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 85% de ACN en agua con 20 mmol/L NH_4HCO_3 para proporcionar 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(amino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un aceite marrón (0,35 g, 89%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), encontrado 415, 417 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(amino)metil)piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,35 g, 0,96 mmol) y Et_3N (0,19 g, 1,93 mmol) en DCM (5 mL) se agregó (9*H*-fluoren-9-il)metil carbonoclorhidato (0,37 g, 1,44 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como una espuma blancuzca (0,35 g, 65%): LCMS (ESI) calculado para $C_{35}H_{38}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 637, 639 (3 : 2), encontrado 637, 639 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino)metil]piperidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,35 g, 0,55 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con DCM/MeOH (15/1) para proporcionar (*N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-il)metilo como un sólido blancuzco (0,16 g, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{30}H_{30}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 537, 539 (3 : 2), encontrado 537, 539 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de (9H-fluoren-9-il)metil N-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]carbamato (160 mg, 0,30 mmol) y Et_3N (60 mg, 0,60 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroanhídrido acético (0,13 g, 0,60

mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il)metil)carbamato de 9H-fluoren-9-il)metilo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{32}H_{29}Cl_2F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 633, 635 (3 : 2), encontrado 633, 635 (3 : 2).

Etapa e:

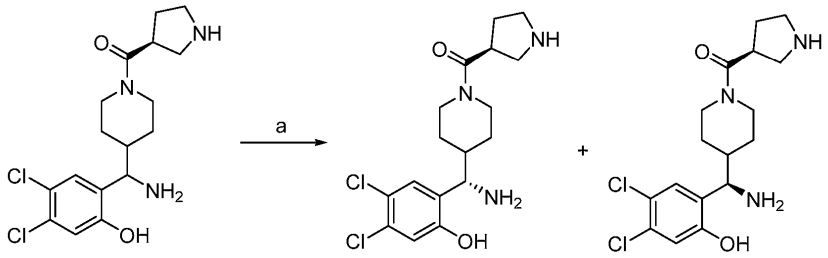
A una solución agitada de (9*H*-fluoren-9-il)metil ((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il)metil)carbamato (crudo) en DCM (2 mL) se agregó dietilamina (55 mg, 0,76 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua para proporcionar 1-(4-[amino[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-il)-2,2,2-trifluorOEtan-1-ona como un aceite marrón (70 mg, 58% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 411, 413 (3 : 2), encontrado 411, 413 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución agitada de 1-(4-[amino[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-il)-2,2,2-trifluorOEtan-1-ona (70 mg, 0,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (8 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (5 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 36% B a 46% B en 7 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 4,90 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 77 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,2,2-trifluorOEtan-1-ona) como un sólido blancuzco (10 mg, 16%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{15}Cl_2F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 371, 372 (3 : 2), encontrado 371, 372 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,08 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,13-2,86 (m, 2H), 2,31-2,05 (m, 2H),

1,63-1,45 (m, 3H).

Ejemplo 144. Compuesto 79 ((4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-pirrolidin-3-il)metanona) y Compuesto 85 ((4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-pirrolidin-3-il)metanona)



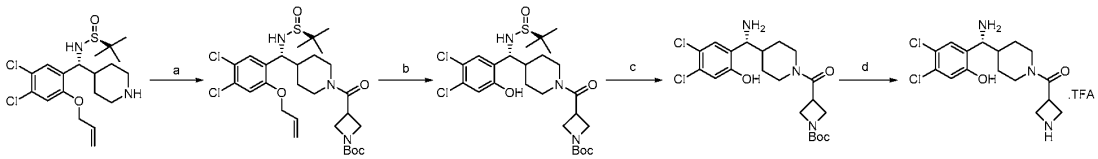
Etapa a:

(4-(Amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-pirrolidin-3-il)metanona (Compuesto 63's base libre, Ejemplo 131) (50 mg) se separó por Chiral-HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (0,3% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B a 40% B en 22 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 14,492 min; RT_2: 19,856 min; Volumen de inyección: 0,6 ml.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como Compuesto 79 ((4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-pirrolidin-3-il)metanona) como un sólido blancuzco (26,1 mg, 52%) a 14,492 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 28,0, 13,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 28,9, 13,7 Hz, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,19-2,83 (m, 5H), 2,70-2,49 (m, 1H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,61-1,06 (m, 3H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como Compuesto 85 ((4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-pirrolidin-3-il)metanona) como un sólido blancuzco (8,2 mg, 16%) a 19,856 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 28,0, 13,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 28,9, 13,7 Hz, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,19-2,83 (m, 5H), 2,70-2,49 (m, 1H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,61-1,06 (m, 3H).

Ejemplo 145. Compuesto 83 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(azetidin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 83

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 6, Ejemplo 6) (0,50 g, 1,19 mmol) y ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]azetidin-3-carboxílico (0,72 g, 3,58 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron Et_3N (0,37 g, 3,66 mmol) y EDCI (0,68 g, 3,54 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3-(4-((*R*)-(2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo (0,39 g, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{41}Cl_2N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 602, 604 (3 : 2), encontrado 602, 604 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,17-6,03 (m, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,13-4,03 (m, 5H), 3,80-3,54 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,72-2,53 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,40-1,17 (m, 3H), 1,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-(4-((*R*)-(2-(prop-2-en-1-iloxi)-4,5-diclorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (0,39 g, 0,65 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0,01 mmol) en THF (8 mL) se agregó $NaBH_4$ (37 mg, 0,97 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 40 min a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron

sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(4-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* como un sólido amarillo oscuro (0,34 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{37}Cl_2N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 562, 564 (3 : 2), encontrado 562, 564 (3 : 2).

Etapa c:

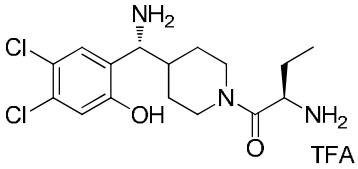
A una solución agitada de 3-(4-((R)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,34 g, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó HCl acuoso (4 N, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo 3-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo oscuro, el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_4$ [M + H]$^+$: 458, 460 (3 : 2), encontrado 458, 460 (3 : 2).

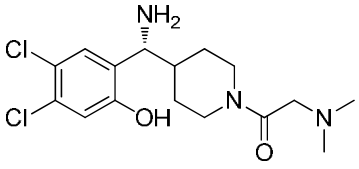
Etapa d:

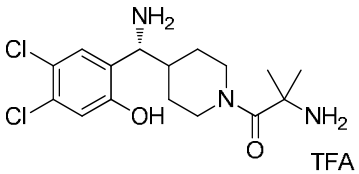
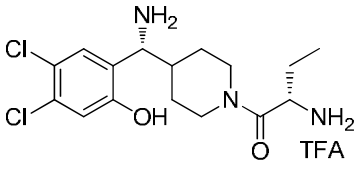
A una solución agitada de 3-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-1-carboxilato *de terc-butilo* (crudo) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18 OBD Columna Prep 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2% B a 30% B en 6 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 4,94 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 83 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(azetidin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (0,11 g, 36% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 358, 360 (3 : 2), encontrado 358, 360 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 38,1, 13,4 Hz, 1H), 4,39-3,95 (m, 6H), 3,62 (dd, *J* = 37,6, 13,8 Hz, 1H), 3,10-2,86 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,16-1,91 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 2H), 1,31-1,06 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.

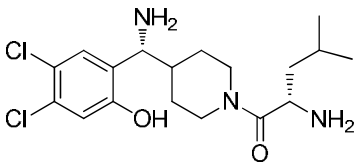
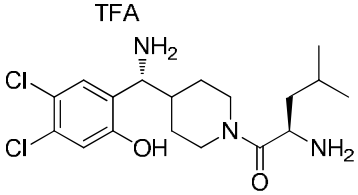
Se prepararon los compuestos en la Tabla 1a en una forma análoga a la descrita por el Compuesto 83, partiendo de (S)-N-((R)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida y los ácidos correspondiente, los cuales se prepararon como se describe en la presente, o los cuales están disponibles de fuentes comerciales.

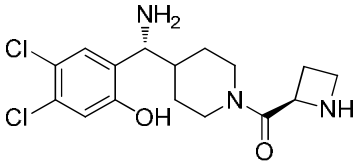
Tabla 1a

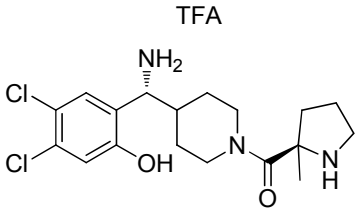
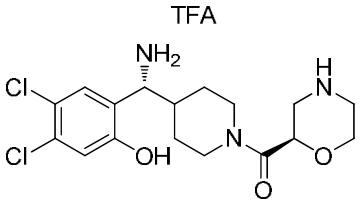
Número de Compuesto	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS Y NMR**
88		ácido trifluoroacético de (*R*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	$[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2), encontrado 360, 362 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,58 (dd, *J* = 58,3, 13,6 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,95 (dd, *J* = 52,0, 14,0 Hz, 1H), 3,28-3,05 (m, 1H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,20-1,74 (m, 3H), 1,51-1,11 (m, 3H), 1,04 (dt, *J* = 22,6, 7,5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,91.

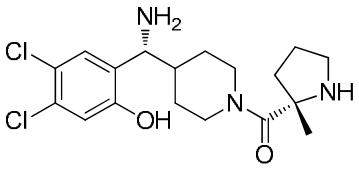
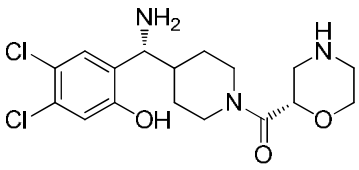
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
89		(*R*)-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona	$[M + H]^+$: 360, 362 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,53 (dd, *J* = 38,2, 13,3 Hz 1H), 4,07 (dd, *J* = 40,2, 13,7 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,28-3,08 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,53-1,40 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,39-1,10 (m, 2H).

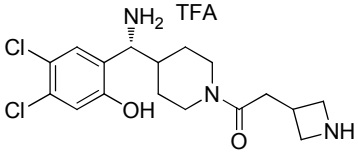
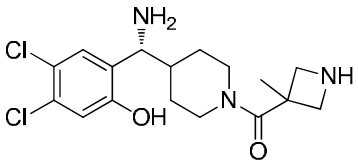
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
90		ácido trifluoroacético de (*R*)-2-amino-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona	[M + H]$^+$: 360, 362 (3 : 2), encontrado 360, 362 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,91-2,70 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,30-1,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,21.
91		ácido trifluoroacético de (*S*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)butan-1-ona	[M + H]$^+$: 360, 362 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 46,3, 13,7 Hz, 1H), 4,44-4,29 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,95 (dd, *J* = 57,5, 13,8 Hz, 1H), 3,27-3,03 (m, 1H), 2,84-2,59 (m,

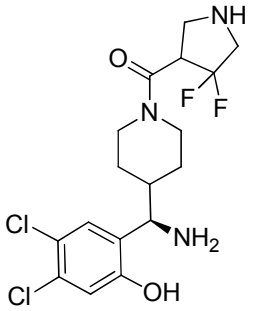
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2. 07 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,98-1,74 (m, 2H), 1,53-1,12 (m, 3H), 1,10-0,96 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,88.
93		(*S*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	[M + H]$^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 36,2, 13,3 Hz, 1H), 4,09-3,78 (m, 3H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,73-2,48 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,27-1,09 (m, 2H), 1,01-0,88 (m, 6H).
94		ácido trifluoroacético de (*R*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-	[M + H]$^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,86 (s,

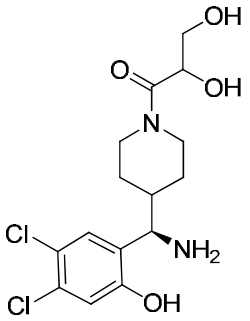
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
		hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	1H), 4,56 (dd, *J* = 33,9, 13,4 Hz, 1H), 4,08-3,81 (m, 3H), 3,16-3,00 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,57-1,12 (m, 4H), 1,02-0,85 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,04.
95		(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-azetidin-2-il)metanona	$[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,66-4,45 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,65-3,47 (m, 3H), 3,05-2,57 (m, 3H), 2,50-2,29 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,34-1,14 (m, 2H).

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
96		ácido trifluoroacético de (4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)metanona	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,76-4,36 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,16-3,82 (m, 1H), 3.,30-2,99 (m, 3H), 2,99-2,57 (m, 1H), 2,51-2,00 (m, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,51-1,30 (m, 2H), 1,31-1,14 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,93.
97		ácido trifluoroacético de (4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-morfolin-2-il)metanona	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,51 (dd, *J* = 41,4, 13,3 Hz, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 40,6, 13,7 Hz, 1H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,71-3,57 (m, 1H), 3,16-2,76 (m, 5H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,11-

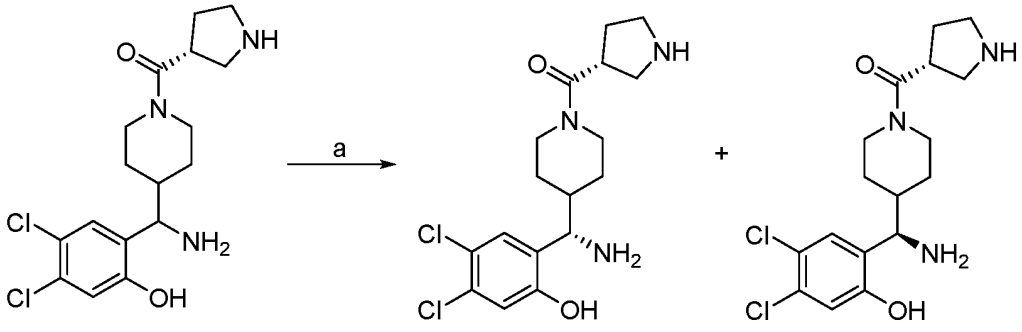
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1,92 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,36-1,09 (m, 2H).
98		(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-2-metilpirrolidin-2-il)metanona	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,76-4,06 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,99-2,68 (m, 4H), 2,20-1,60 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,20-1,10 (m, 2H).
99		(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-morfolin-2-il)metanona	$[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 33,7, 13,3 Hz, 1H), 4,34-4,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 35,1, 13,6 Hz, 1H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,73-3,60 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,96-2,73 (m, 4H), 2,70-2,47

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(m, 1H), 1,99 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,58-1,08 (m, 3H).
103		ácido trifluoroacético de (*R*)-1-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2-(azetidin-3-il)etanona	[M + H]$^+$: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,67-4,46 (m, 1H), 4,23-4,09 (m, 3H), 4,05-3,82 (m, 3H), 3,30-2,95 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 1H), 1,50-1,00 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,93.
109		(*R*)-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(3-metilazetidin-3-il)metanona	[M + H]$^+$: 372, 374 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,52 (dd, *J* = 37,7, 13,1 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,34-

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			3,29 (m, 1H), 3,14-2,95 (m, 1H), 2,70-2,49 (m, 1H), 2,11-1,91 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 1,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,37-0,95 (m, 2H).
113		(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(4,4-difluoropirrolidin-3-il)metanona	$[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,71-4,47 (m, 1H), 4,22-4,06 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 4H), 2,71-2,42 (m, 1H), 2,13-1,86 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,37-1,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -95,44 - -97,21, -104,80- -106,91.

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
117		1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona	$[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,68-4,47 (m, 2H), 4,11 ((dd, *J* = 40,3, 13,8 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,20-2,94 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,41-1,13 (m, 2H).

Ejemplo 146. Compuesto 80 ((4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona); Compuesto 84 ((4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona)



Compuesto 84 Compuesto 80

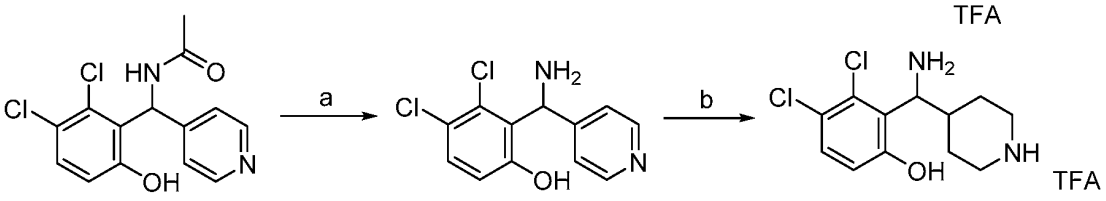
Etapa a:

(4-(Amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona (base libre del Compuesto 66', Ejemplo 134) (120 mg) se separó por Chiral-HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (0,1%IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 16 mL/min; Gradiente: 50% B hasta 50% B en 20 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 11,704 min; RT_2: 17,496 min; Volumen de Inyección: 1 mL.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 80 ((4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona) como un sólido blancuzco (35,8 mg, 30%) a 14,492 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 27,3, 12,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 13,6, 28,5 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,19-2,88 (m, 5H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,23-1,85 (m, 4H), 1,54-1,06 (m, 3H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 84 ((4-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona) como un sólido blancuzco (37,4 mg, 31%) a 19,856 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 372, 374 (3 : 2), encontrado 372, 374 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 27,3, 12,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 13,6, 28,5 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,19-2,88 (m, 5H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,23-1,85 (m, 4H), 1,54-1,06 (m, 3H).

Ejemplo 147. Compuesto 86 bis(ácido trifluoroacético de (2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4-diclorofenol)



Compuesto 86

Etapa a:

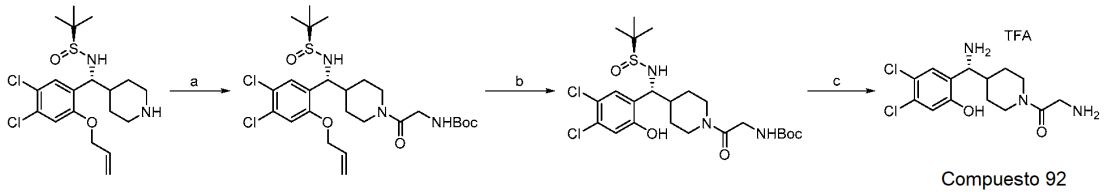
Una mezcla de *N*-[(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(piridin-4-il)metil]acetamida (Intermediario 64, Ejemplo 64) (0,20 g, 0,65 mmol) en HCl ac. (6 *N*, 6 mL) se agitó por 30 min a 100 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla

resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-[amino(piridin-4-il)metil]-3,4-diclorofenol como un sólido amarillo ligero (0,16 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O$ [M + H]$^+$: 269, 271 (3 : 2), encontrado 269, 271 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución de 2-[amino(piridin-4-il)metil]-3,4-diclorofenol (0,16 g, 0,60 mmol) en MeOH (7 mL) se agregó PtO_2 (30 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 30 °C bajo atmósfera de hidrógeno (50 atm) por 5 h. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 100 mm, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 8% B hasta 38% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,18 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 86 (bis(ácido trifluoroacético) de 2-[amino(piperidin-4-il)metil]-3,4-diclorofenol) como un sólido púrpura (25 mg, 8% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$ [M + H]$^+$: 275, 277 (3 : 2), encontrado 275, 277 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (dd, *J* = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,06 (td, *J* = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 2,94 (td, *J* = 12,4, 4,5 Hz, 1H), 2,80-2,63 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,63-1,46 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,00 (d, *J* = 3,0 Hz).

Ejemplo 148. Compuesto 92 (ácido trifluoroacético de 2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,30 g, 1,74 mmol) y HATU (0,66 g, 1,74 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,25 g, 0,58 mmol) y Et_3N (0,18 g, 1,74 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de

nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (2-(4-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,19 g, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), encontrado 576, 578 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,54-5,29 (m, 4H), 4,65-4,52 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,08-2,82 (m, 1H), 2,64-2,39 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,57-1,19 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,16 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (2-(4-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,19 g, 0,33 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0,03 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (19 mg, 0,50 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-(4-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{35}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 536, 538 (3 : 2), encontrado 536, 538 (3 : 2).

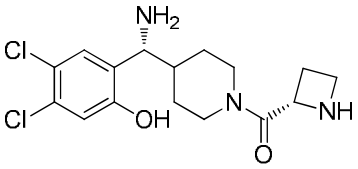
Etapa c:

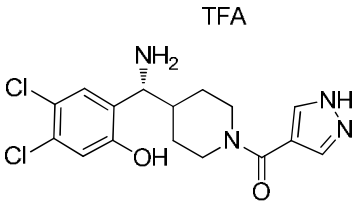
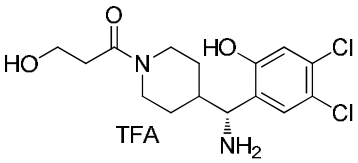
A una solución agitada de (2-(4-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (crudo) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1

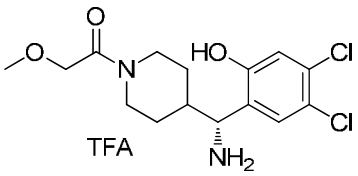
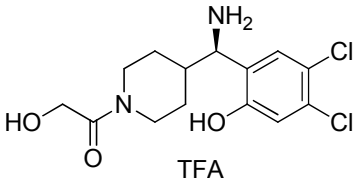
h adicional a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 13% B en 6 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de retención: 5,57 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 92 (ácido trifluoroacético de 2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]etan-1-ona) como un sólido blancuzco (20 mg, 14% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 332, 334 (3 : 2), encontrado 332, 334 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 35,7, 13,5 Hz, 1H), 3,93-3,74 (m, 2H), 3,45 (dd, *J* = 10,9, 3,7 Hz, 2H), 3,08-2,85 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,34-1,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,04.

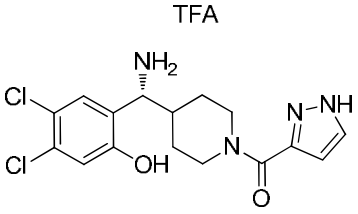
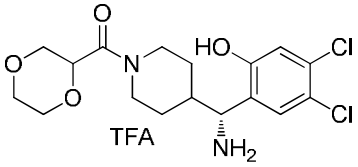
Los compuestos en la Tabla 1b abajo se prepararon en forma análoga a aquella descrita para el Compuesto 92, partiendo de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y los ácidos correspondientes, los cuales se prepararon como se describe en el presente documento, los cuales fueron disponibles a partir de fuentes comerciales.

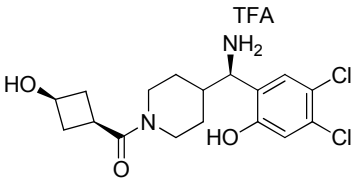
Tabla 1b

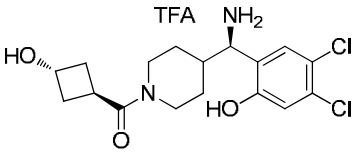
Número de Compuesto	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS Y NMR**
100		2-[(*R*)-amino([1-[(2*S*)-azetidin-2-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,54 (dd, *J* = 37,5, 13,3 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,67-3,42 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,85-2,57

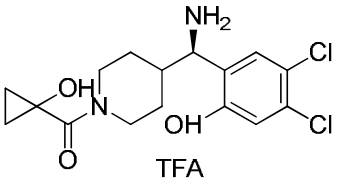
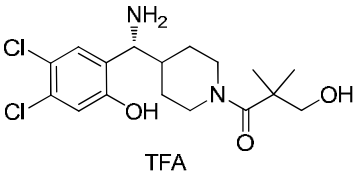
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(m, 2H), 2,44-2,28 (m, 1H), 1,98 (dd, *J* = 28,7, 12,8 Hz, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,35-1,08 (m, 2H).
131		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,81-4,25 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,26-2,58 (m, 2H), 2,54-2,33 (m, 1H), 2,16-1,89 (m, 1H), 1,52-1,16 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,19.
133		ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxipropan-1-ona	$[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,61 (dd, *J* = 54,0, 13,9 Hz, 1H), 4,21-3,96 (m, 2H), 3,82 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,18-2,85 (m,

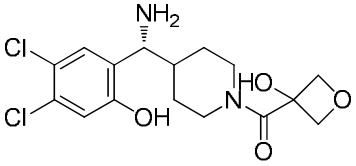
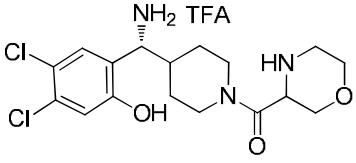
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1H), 2,72-2,50 (m, 3H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,43-1,11 (m, 3H).
134		ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-metoxietan-1-ona	[M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47-7,41 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 55,0, 13,5 Hz, 1H), 4,23-4,08 (m, 3H), 3,92 (dd, *J* = 61,8, 14,0 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,14-2,94 (m, 1H), 2,64 (dt, *J* = 43,2, 12,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,01 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,45-1,10 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,10.
135		ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-	[M + H]$^+$: 333, 335 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 54,9, 13,4 Hz,

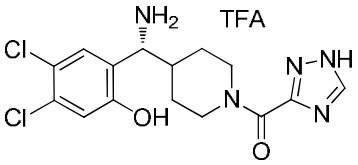
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
		hidroxietan-1-ona	1H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,80 (dd, *J* = 58,4, 13,8 Hz, 1H), 3,02 (dt, *J* = 46,2, 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 44,0, 12,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,00 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,42-1,11 (m, 3H).
136		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,81-4,45 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,26-2,99 (m, 1H), 2,97-2,71 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 1H), 2,14-1,91 (m, 1H), 1,51-1,19 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.
137		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1,4-dioxano-2-	$[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,08

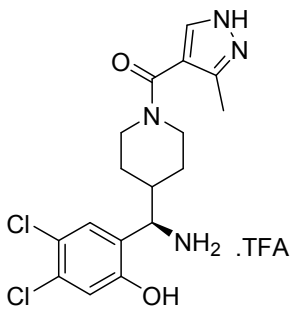
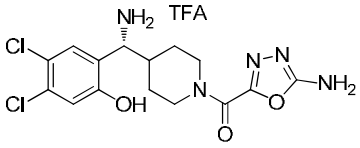
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
		carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	(s, 1H), 4,64-4,35 (m, 2H), 4,27-4,04 (m, 2H), 3,90-3,65 (m, 6H), 3,07 (dt, *J* = 68,2, 13,3 Hz, 1H), 2,62 (dt, *J* = 29,9, 12,8 Hz, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,01 (t, *J* = 13,9 Hz, 1H), 1,42-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,12.
138		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino([1-[(1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclobutancarbonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 54,1, 13,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 15,3, 9,5 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 53,6, 14,2 Hz, 1H), 3,01 (dt, *J* = 45,2, 13,3 Hz, 1H), 2,90 -2,75 (m, 1H), 2,66 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,59-2,42 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,18-

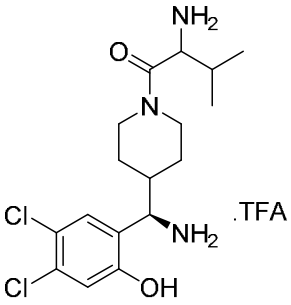
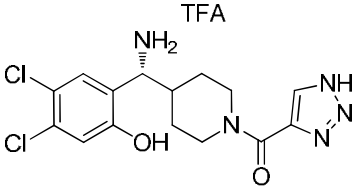
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1,93 (m, 3H), 1,41-1,20 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,00.
139		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino([1-[(1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclobutancarbonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 55,5, 13,6 Hz, 1H), 4,37-4,21 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 52,6, 13,7 Hz, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,01 (dt, *J* = 46,0, 13,0 Hz, 1H), 2,74-2,43 (m, 3H), 2,35 (s, 1H), 2,19 (s, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 29,6 Hz, 2H), 1,22-1,06 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,09.

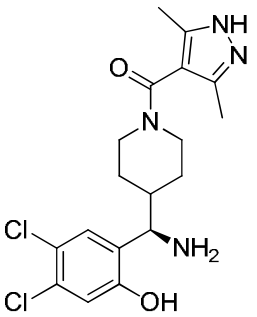
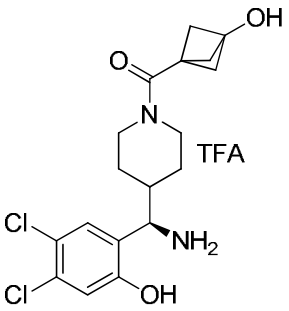
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
140	 TFA	ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1-hidroxiciclopropane carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]$^+$: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,75-4,40 (m, 2H), 4,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,14-2,67 (m, 2H), 2,38 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,49-1,31 (m, 2H), 1,31-1,13 (m, 1H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,94-0,84 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,07.
142	 TFA	ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	[[M + H]$^+$: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,57 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,84 (q, *J* = 13,5 Hz, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 13,0 Hz,

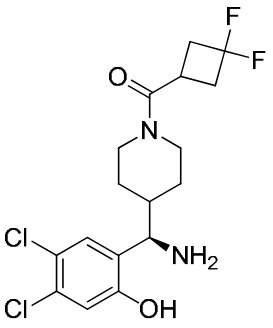
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,30-1,09 (m, 7H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,08.
143		3-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxetan-3-ol	[M + H]$^+$: 375, 377 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,10-4,94 (m, 2H), 4,67-4,36 (m, 3H), 3,89 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 40,2, 13,5 Hz, 1H), 2,98 (dt, *J* = 27,4, 12,9 Hz, 1H), 2,65 (dt, *J* = 27,9, 12,6 Hz, 1H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,40-1,04 (m, 2H).
144		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(morfolin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]+: 388, 390 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,44 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,72-4,42 (m, 2H), 4,20

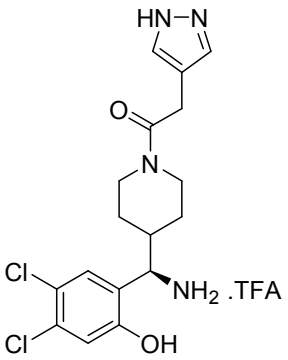
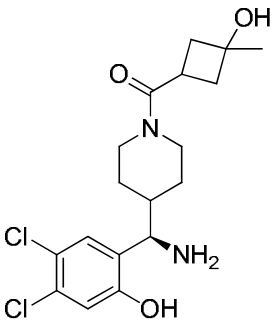
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(dd, *J* = 26,6, 10,0 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,96-3,71 (m, 2H), 3,71-3,49 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,29-3,04 (m, 1H), 2,72 (dt, *J* = 54,2, 12,9 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,56-1,06 (m, 3H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -77,02.
152		ácido trifluoroacético de (*R*)-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metanona	[M + H]$^+$: 370, 372 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,87-4,27 (m, 2H), 4,19 (dd, *J* = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 3,29-2,96 (m, 1H), 2,96-2,70 (m, 1H), 2,55-2,34 (m, 1H), 2,18-1,92 (m, 1H), 1,58-1,13 (m, 3H); ^{19}F

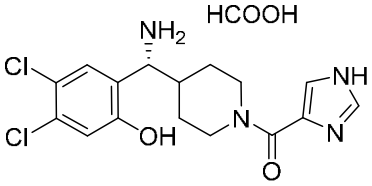
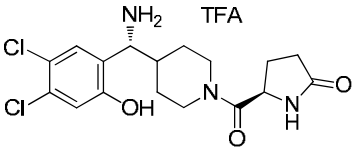
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,34.
153		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(3-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 383, 385 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,30-4,15 (m, 3H), 3,01-2,82 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,50-1,29 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,18.
155		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,16 (dd, *J* = 53,4, 13,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 53,4, 13,6 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,31-3,10 (m, 1H), 2,86 (dt, *J* = 42,8, 12,5 Hz, 1H),

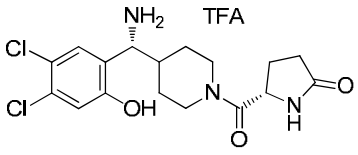
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,53-2,39 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,59-1,17 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,21.
156		ácido trifluoroacético de 2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-metilbutan-1-ona	[M + H]$^+$: 374, 376 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,41 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 4,73-4,48 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 57,0, 14,0 Hz, 1H), 3,27-3,03 (m, 1H), 2,72 (dt, *J* = 45,2, 12,9 Hz, 1H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,23-1,99 (m, 2H), 1,52-1,17 (m, 2H), 1,16-0,91 (m, 7H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,94.
157		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-	[M + H]$^+$: 370, 372 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,85-

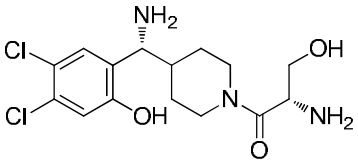
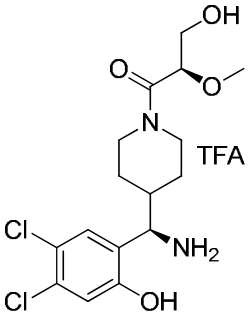
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
		diclorofenol	4,58 (m, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,29-3,07 (m, 1H), 2,85 (dt, *J* = 43,2, 12,7 Hz, 1H), 2,55-2,35 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,55-1,18 (m, 3H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -77,02.
159		2-[(*R*)-amino[1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 397, 399, (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,01-3,58 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,15-1,91 (m, 3H), 1,61-1,01 (m, 6H).
160		ácido trifluoroacético de 3-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]biciclo[1,1,1]pentan-1-ol	$[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 2,91 (d, *J*

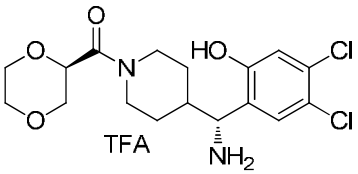
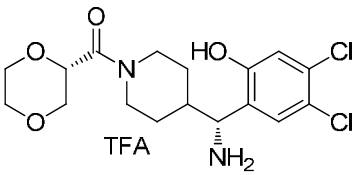
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			= 17,0 Hz, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,58-1,54 (m, 3H), 1,43-1,36 (m, 3H), 1,24-1,20 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,09.
161		2-[(*R*)-amino[1-(3,3-difluorociclobutanecarbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 393, 395 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (dd, *J* = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 3,0, 1,2 Hz, 1H), 4,66-4,42 (m, 1H), 3,98-3,73 (m, 2H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,10-2,91 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 4H), 2,62-2,85 (m, 1H), 2,02 (dd, *J* = 22,2, 11,7 Hz, 2H), 1,47 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,20 (m, *J* = 24,6, 15,9, 8,1 Hz, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -84,05, -84,56, -

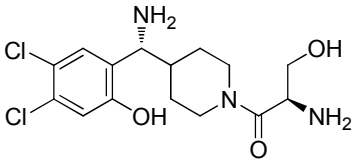
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			98,03, -98,55.
162		ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-(1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ona	[M + H]$^+$: 383, 385 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,60 (dd, *J* = 53,2, 13,5 Hz, 1H), 4,27-3,98 (m, 2H), 3,80-3,53 (m, 2H), 3,08 (dt, *J* = 42,9, 12,3 Hz, 1H), 2,76-2,25 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,48-0,91 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ-77,30, -77,81.
163		2-[(*R*)-amino[1-(3-hidroxi-3-metilciclobutanecarbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]$^+$: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 39,3, 13,2 Hz, 1H), 4,01-3,74

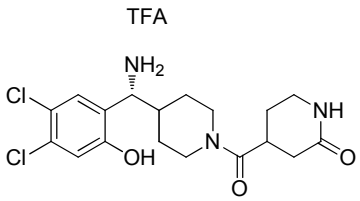
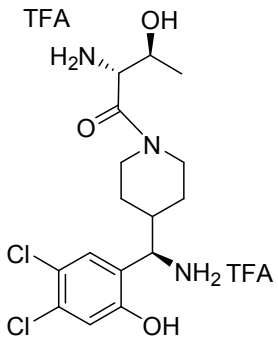
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(m, 2H), 3,09-2,82 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,34-2,14 (m, 4H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 1,26-1,04 (m, 2H).
164		ácido fórmico de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-imidazol-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,78-4,50 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,20-2,68 (m, 2H), 2,51-2,30 (m, 1H), 2,14-1,85 (m, 1H), 1,51-1,07 (m, 3H).
165		ácido trifluoroacético de (5*R*)-5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona	$[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,75-4,44 (m, 2H), 4,18 (dd, *J* = 14,5, 9,8 Hz, 1H),

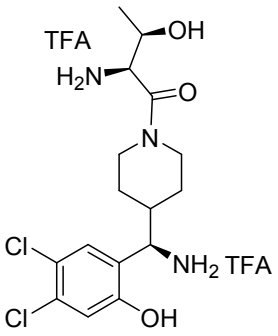
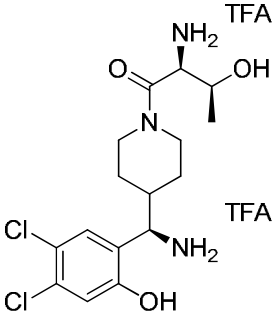
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			4,00 (dd, *J* = 55,7, 14,0 Hz, 1H), 3,24-2,98 (m, 1H), 2,79-2,55 (m, 1H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,45-1,01 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,05.
166		ácido trifluoroacético de (5*S*)-5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona	[M + H]$^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,79-4,43 (m, 2H), 4,26-4,07 (m, 1H), 4,07-3,82 (m, 1H), 3,12 (dt, *J* = 36,4, 13,1 Hz, 1H), 2,72 (td, *J* = 13,0, 2,8 Hz, 1H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,49-1,03 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,11.

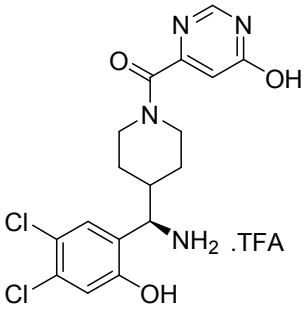
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
167		(2*S*)-2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxipropan-1-ona	$[M + H]^+$: 362, 364 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,60 (dd, *J* = 45,2, 13,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 36,5, 13,7 Hz, 1H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,16-2,89 (m, 1H), 2,62 (dt, *J* = 24,9, 12,6 Hz, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,40-1,07 (m, 2H).
168		ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxi-2-metoxipropan-1-ona	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,62-4,45 (m, 1H), 4,43-4,09 (m, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 13,6 Hz, 3H), 3,20-3,02 (m, 1H), 2,64 (dd, *J* = 44,4, 12,8 Hz, 1H),

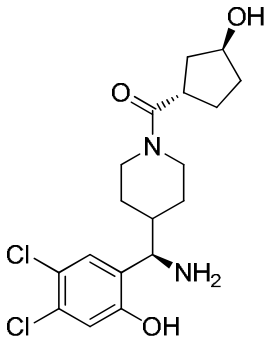
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,39 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,45-1,13 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,07.
169		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino([1-[(2*R*)-1,4-dioxano-2-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]$^+$: 389, 391 (3 : 2), encontrado 389, 391 (3 : 2). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,91-3,57 (m, 6H), 3,07 (dt, *J* = 68,1, 12,9 Hz, 1H), 2,73-2,53 (m, 1H), 2,2,45-2,36 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,44-1,06 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,12.
170		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino([1-[(2*S*)-1,4-dioxano-2-carbonil]piperidin-4-	[M + H]$^+$: 389, 391 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (s,

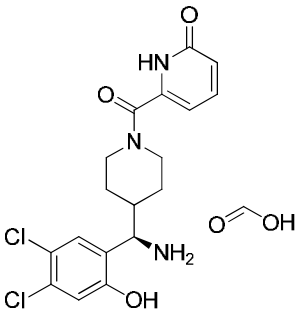
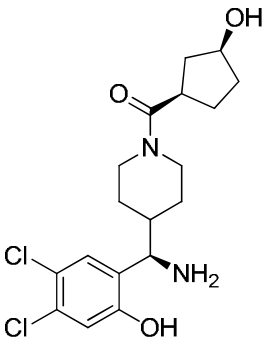
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
		il])metil]-4,5-diclorofenol	1H), 4,59 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 2H), 3,91-3,57 (m, 6H), 3,07 (dt, *J* = 68,1, 12,9 Hz, 1H), 2,73-2,53 (m, 1H), 2,2,45-2,36 (m, 1H), 2,02 (t, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,44-1,06 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,10.
171		(2*R*)-2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxipropan-1-ona	[M + H]$^+$: 362, 364 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 30,5, 13,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 39,2, 13,5 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,68-3,45 (m, 2H), 3,18-2,94 (m, 1H), 2,62 (dt, *J* = 37,9, 13,0 Hz, 1H), 2,14-1,92 (m, 2H), 1,49 (t, *J* = 16,0 Hz, 1H), 1,42-

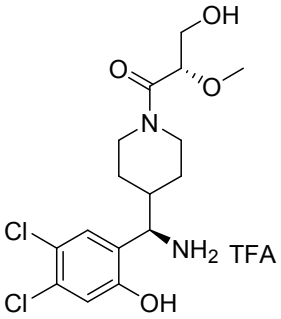
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1,09 (m, 2H).
172		ácido trifluoroacético de 4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona	[M + H]+: 400, 402 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,59 (dd, *J* = 54,1, 13,5 Hz, 1H), 4,23-3,97 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 3H), 3,12 (dt, *J* = 46,4, 13,2 Hz, 1H), 2,75-2,51 (m, 1H), 2,51-2,31 (m, 3H), 2,09-1,75 (m, 3H), 1,50-1,06 (m, 3H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -77,13.
173		bis(ácido trifluoroacético) de (2*R*,3*S*)-2-amino-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-3-hidroxibutan-1-ona	[M + 1]+: 376, 378 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,59 (dd, *J* = 53,7, 13,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 47,5, 4,9 Hz, 1H), 4,28-3,84 (m, 3H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,85-2,60 (m, 1H), 2,55-2,32 (m, 1H),

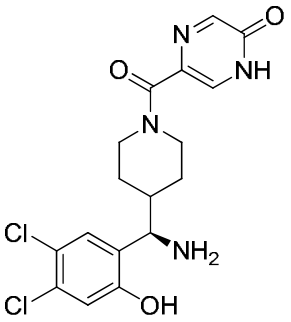
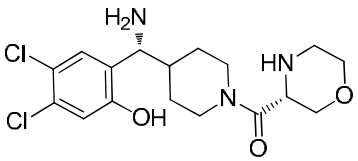
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,07 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,57-1,03 (m, 6H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -76,91.
174		bis(ácido trifluoroacético) de (2*S*,3*R*)-2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxibutan-1-ona	[M + H]+: 376, 378 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,45 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 44,5, 13,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 38,4, 5,2 Hz, 1H), 4,24-3,96 (m, 3H), 3,32-2,99 (m, 1H), 2,83-2,59 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,52-1,07 (m, 6H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -76,90.
175		bis ácido trifluoroacético de (2*S*,3*S*)-2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-	[M + H]$^+$: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 53,7, 13,5

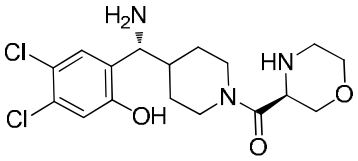
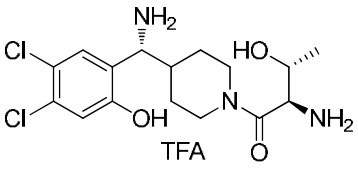
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
		hidroxibutan-1-ona	Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 47,5, 4,9 Hz, 1H), 4,28-3,84 (m, 3H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,85-2,60 (m, 1H), 2,55-2,32 (m, 1H), 2,07 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,57-1,03 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,23.
176		ácido trifluoroacético de (*R*)-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(6-hidroxipirimidin-4-il)metanona	[M + H]$^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (dd, *J* = 11,0, 1,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 11,2, 1,1 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 52,9, 14,0 Hz, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 3,83 (dd, *J* = 53,3, 14,0 Hz, 1H), 3,21-2,96 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 1H), 2,52-2,32 (m, 1H), 2,18-1,86 (m, 1H), 1,54-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR

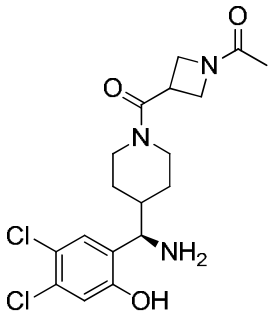
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(376 MHz, CD_3OD) δ -77,10.
177		isómero 1 de (4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(3-hidroxiciclopentil)metanona	$[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,58 (dd, *J* = 41,3, 13,4 Hz, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 40,2, 13,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 3,20-2,91 (m, 1H), 2,73-2,43 (m, 1H), 2,25-1,87 (m, 5H), 1,85-1,69 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,54-1,36 (m, 1H), 1,37-0,82 (m, 3H).

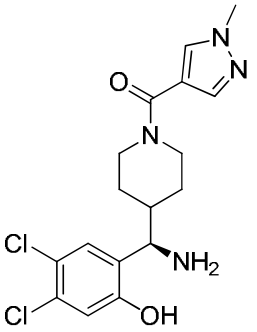
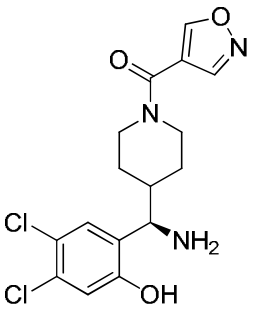
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
178		ácido fórmico de (*R*)-6-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-carbonil)piridin-2(1*H*)-ona	[M + H]$^+$: 396, 398 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 49,2 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 41,1 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 44,1 Hz, 1H), 2,83 (d, *J* = 39,7 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,18-1,91 (m, 1H), 1,56-1,12 (m, 3H).
179		isómero 2 de (4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(3-hidroxiciclopentil)metanona	[M + H]$^+$: 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 43,9, 13,2 Hz, 1H), 4,36 (m, *J* = 7,9, 5,4, 2,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* =

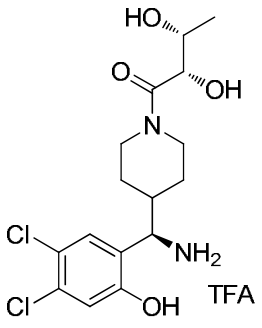
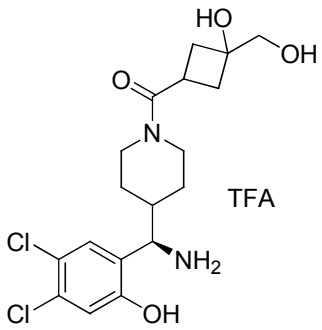
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			42,6, 13,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 8,3, 5,3 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,21-2,93 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,24-1,87 (m, 5H), 1,87-1,57 (m, 3H), 1,54-1,34 (m, 1H), 1,31-1,11 (m, 2H).
185		ácido trifluoroacético de (2*S*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxi-2-metoxipropan-1-ona	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,43-4,09 (m, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 13,6 Hz, 3H), 3,02 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 44,4, 12,8 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,45-1,13 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,01.

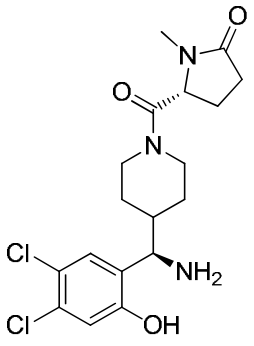
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
186		(*R*)-5-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona	[M + H]$^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,330 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,70-4,20 (m, 2H), 4,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,10-2,66 (m, 2H), 2,29-2,11 (m, 1H), 2,0-1,92 (m, 1H), 1,50-1,18 (m, 3H).
194		(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-morfolin-3-il)metanona	[M + H]$^+$: 388, 390 (3 : 2);^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 39,4, 13,0 Hz, 1H), 4,14-3,86 (m, 4H), 3,77 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,16-2,90 (m, 3H), 2,60 (dt, *J* = 28,6, 12,9 Hz, 1H), 2,14-1,94 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 26,0, 13,0 Hz,

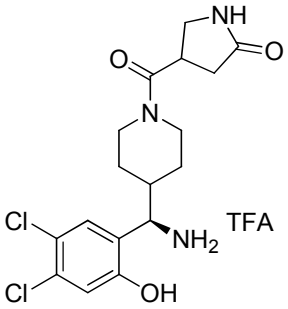
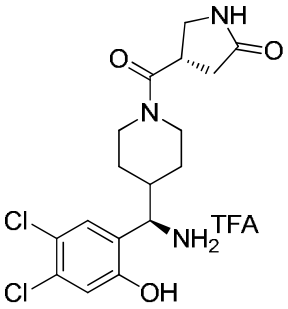
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1H), 1,32-1,09 (m, 2H).
195		(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-morfolin-3-il)metanona	[M + H]$^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 39,4, 13,0 Hz, 1H), 4,14-3,86 (m, 4H), 3,77 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,16-2,90 (m, 3H), 2,60 (dt, *J* = 28,6, 12,9 Hz, 1H), 2,14-1,94 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 26,0, 13,0 Hz, 1H), 1,32-1,09 (m, 2H).
199		ácido trifluoroacético de (2*R*,3*R*)-2-amino-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxibutan-1-ona	[M + H]$^+$: 376, 378 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,42 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 53,5, 13,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 5,0, 2,6 Hz, 1H),

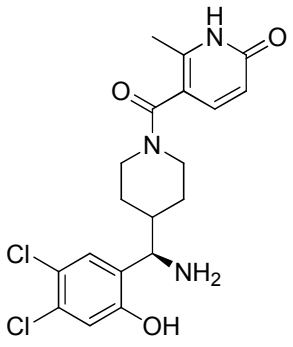
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			4,30-4,12 (m, 2H), 4,11-3,92 (m, 1H), 3,17 (dt, *J* = 27,0, 12,6 Hz, 1H), 2,82-2,58 (m, 1H), 2,42 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,09 (dd, *J* = 29,6, 13,2 Hz, 1H), 1,47-1,10 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,85.
200		1-(3-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-1-il)etan-1-ona	[M + H]+: 400, 402 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,32-7,11 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 38,0, 13,5 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,27-3,96 (m, 2H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 2H), 3,03 (dt, *J* = 27,5, 12,9 Hz, 1H), 2,64 (dt, *J* = 28,7, 13,0 Hz, 1H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,88 (t, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,58-1,35 (m, 1H), 1,35-0,99 (m,

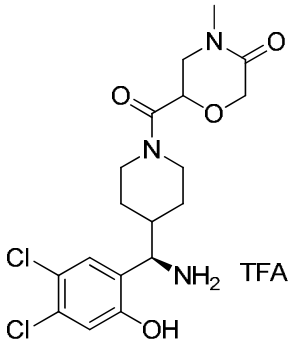
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2H).
203		(*R*)-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanona	[M + H]+: 383, 385 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,74-4,47 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,29-2,90 (m, 1H), 2,89-2,61 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 1H), 1,36-1,16 (m, 2H).
205		2-[(*R*)-amino[1-(1,2-oxazol-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 370, 372 (3 : 2) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,17-3,90 (m, 1H), 2,83 (dtd, *J* =

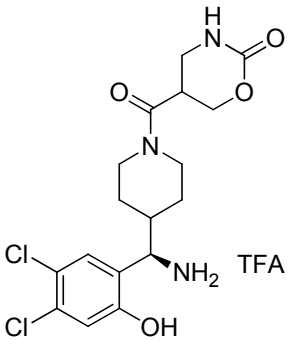
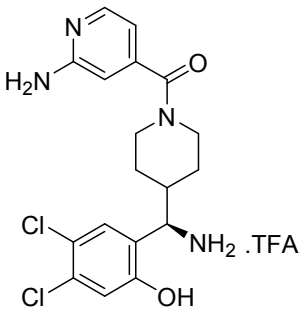
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			44,9, 13,1, 2,7 Hz, 2H), 2,28-2,12 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 1H), 1,50-1,12 (m, 3H).
208		ácido trifluoroacético de 1-(4-((R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxibutan-1-ona	$[M + H]^+$ 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,72-4,44 (m, 1H), 4,35-4,02 (m, 3H), 3,97-3,83 (m, 1H), 3,21-2,90 (m, 1H), 2,67 (dt, *J* = 44,0, 13,0 Hz, 1H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,44-1,26 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,04.
213		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino([1-[3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutanecarbonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 403, 405 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,56 (dd, *J* = 54,6, 13,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 15,3,

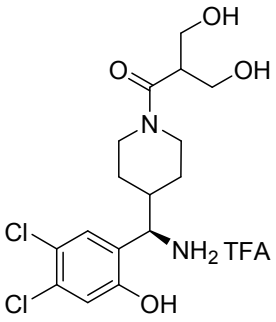
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			9,9 Hz, 1H), 3,97-3,70 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,14-2,81 (m, 1H), 2,61 (dt, *J* = 43,8, 13,0 Hz, 1H), 2,49-2,28 (m, 3H), 2,28-2,07 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,41-1,03 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,97.
216		(5*R*)-5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-metilpirrolidin-2-ona	$[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,77-4,46 (m, 2H), 4,11-3,85 (m, 2H), 3,21 - 2,96 (m, 1H), 2,82-2,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 2,73-2,54 (m, 1H), 2,54-2,22 (m, 3H), 2,18-1,97 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,61-1,40 (m, 1H), 1,43-1,08 (m, 2H).

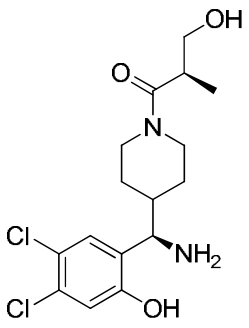
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
223		ácido trifluoroacético de 4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona	[M + H]$^+$: 386, 388 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (dd, *J* = 4,7, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,59 (dd, *J* = 53,4, 13,5 Hz, 1H), 4,23-3,92 (m, 2H), 3,83-3,64 (m, 1H), 3,63-3,44 (m, 2H), 3,25-3,00 (m, 1H), 2,77-2,49 (m, 3H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 1H), 1,45-1,04 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,15.
224		ácido trifluoroacético de (4*S*)-4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona	[M + H]$^+$: 386, 388 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 51,6, 13,5 Hz, 1H), 4,22-3,93 (m, 2H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 2H), 3,11 (dt, *J* = 40,1, 13,5 Hz,

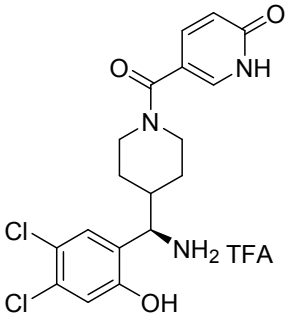
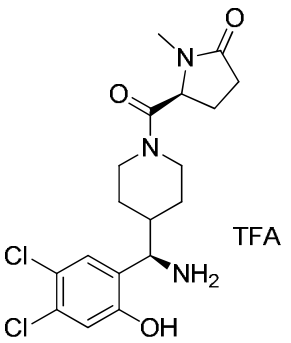
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1H), 2,80-2,50 (m, 3H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,03 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,48-1,04 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,16.
230		(*R*)-5-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-carbonil)-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona	[M + H]$^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 55,9 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,01-2,76 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,94-1,63 (m, 2H), 1,47-1,25 (m, 1H), 1,26-0,92 (m, 2H).

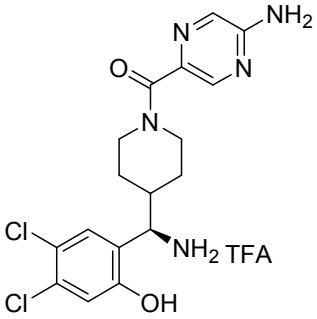
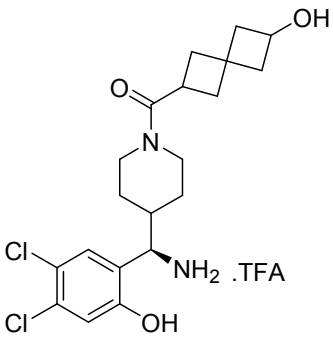
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
268		ácido trifluoroacético de 6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metilmorfolin-3-ona	$[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,82-4,66 (m, 1H), 4,55 (dd, *J* = 56,0, 13,2 Hz, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,24-3,06 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 2,81-2,56 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,48-1,08 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,21.

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
279		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-oxazinan-2-ona	$[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 54,3, 13,7 Hz, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 4,25-3,97 (m, 2H), 3,55-3,36 (m, 3H), 3,21-2,97 (m, 1H), 2,78-2,51 (m, 1H), 2,51-2,25 (m, 1H), 2,15-1,89 (m, 1H), 1,48-1,01 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,21 (d, *J* = 18,8 Hz).
301		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(2-aminopiridin-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	$[M + H]^+$: 395, 397 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,93 (dd, *J* = 12,6, 6,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,91-6,79 (m, 1H), 4,64 (dd, *J* = 55,3, 13,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J*

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			= 18,2, 9,7 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 48,4, 13,8 Hz, 1H), 3,17 (dt, *J* = 46,3, 13,1 Hz, 1H), 2,86 (dt, *J* = 43,3, 12,8 Hz, 1H), 2,55-2,35 (m, 1H), 2,05 (dd, *J* = 53,9, 12,9 Hz, 1H), 1,57-1,16 (m, 3H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -76,96.
303		ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propan-1-ona	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 55,1, 13,5 Hz, 1H), 4,36-4,10 (m, 2H), 3,78-3,59 (m, 4H), 3,28-3,02 (m, 2H), 2,63 (dt, *J* = 44,6, 12,9 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,01 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,47-1,12 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz,

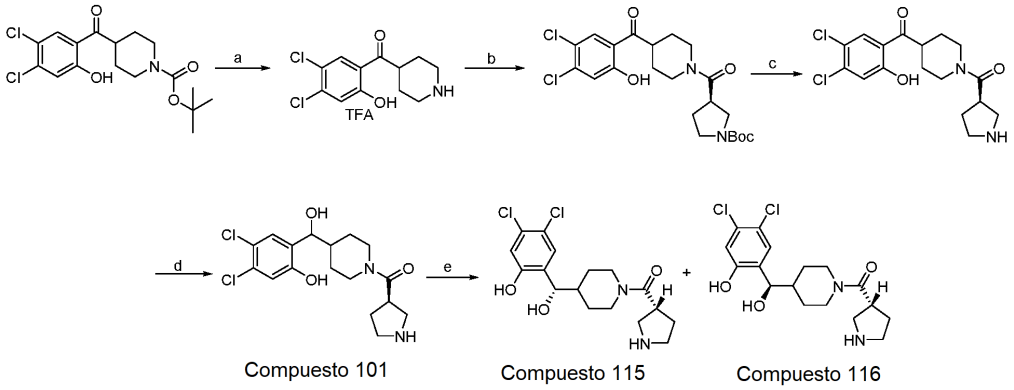
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			CD_3OD) δ -76,82.
304		(2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	$[M + H]^+$: 361, 363 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,61 (dd, *J* = 35,9, 13,3 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 39,2, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,72 (dt, *J* = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 3,50 (td, *J* = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 3,06 (dt, *J* = 21,4, 13,2 Hz, 2H), 2,71-2,47 (m, 1H), 2,14-1,92 (m, 2H), 1,49 (dd, *J* = 26,4, 13,2 Hz, 1H), 1,39-1,13 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
305		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	[M + H]$^+$: 396, 398 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76-7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,56 (dd, *J* = 9,3, 0,8 Hz, 1H), 4,56-4,00 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,16-2,76 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,54-1,01 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,36.
306		ácido trifluoroacético de (*S*)-5-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-carbonil)-1-metilpirrolidin-2-ona	[M + H]$^+$: 400, 402 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,77-4,37 (m, 2H), 4,18 (dd, *J* = 25,5, 9,8 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,21-3,03 (m, 1H), 2,85-2,59 (m, 4H), 2,49-2,23 (m, 4H), 2,14-1,96 (m, 1H),

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1,96-1,82 (m, 1H), 1,54-1,02 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,17.
307		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(5-aminopirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]$^+$: 396, 398 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,76-4,32 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,21-2,70 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,11-1,93 (s, 1H), 1,49-1,33 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,36.
320		ácido trifluoroacético de 6-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]espiro[3.3]heptan-2-ol	[M +1]+: 413, 415 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,42 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,53 (dd, J = 55,0, 13,4 Hz, 1H), 4,22-4,01 (m, 2H), 3,84 (dd, J = 53,4, 13,9 Hz, 1H), 3,32-

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			3,22 (m, 1H), 3,09-2,84 (m, 1H), 2,72-2,43 (m, 2H), 2,40-2,08 (m, 6H), 2,03-1,82 (m, 3H), 1,38-0,98 (m, 3H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -77,20.

Ejemplo 149. Compuesto 101 (4,5-dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol); Compuesto 116 (4,5-dicloro-2-[(*R*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol); y Compuesto 115 (4,5-dicloro-2-[(*S*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,80 g, 2,14 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL, 26,93 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 274, 276 (3 : 2), encontrado 274, 276 (3 : 2).

Etapa b:

A la solución de CDI (0,25 g, 1,57 mmol) y ácido (3*R*)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-carboxílico (0,39 g, 1,80 mmol) en DMF 2 (mL) se agregaron una solución de ácido trifluoroacético de 4,5-dicloro-2-(piperidin-4-carbonil)fenol (0,10 g, 0,26 mmol) en DMF (2 mL) y Et_3N (1,10 g, 10,87 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 2 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar (3*R*)-3-[4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,11 g, 88%) como un sólido blancuzco: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 471, 473 (3 : 2), encontrado 471, 473 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,24 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 371, 373 (3 : 2), encontrado 371, 373 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de 4,5-dicloro-2-[1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-carbonil]fenol (80 mg, 0,22 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (27,2 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó por 1,5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 80% B en 6 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,43 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo

presión reducida para proporcionar el Compuesto 101 (4,5-dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol) como un sólido blancuzco (55 mg, 64%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2), encontrado 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,18-2,83 (m, 5H), 2,58 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,20-1,81 (m, 4H), 1,53 (t, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,44-1,19 (m, 2H).

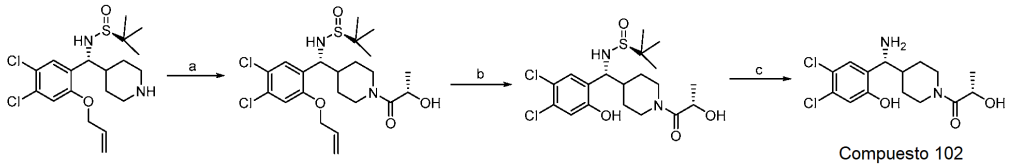
Etapa e:

4,5-Dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol (55 mg, 0,14 mmol) se separó por Chiral HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 20% B en 26 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 14,035 min; RT_2: 20,088 min; Temperatura: 25 °C.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 116 (4,5-dicloro-2-[(*R*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol) como un sólido blancuzco (10 mg, 18%) a 14,035 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2), encontrado 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,18-2,83 (m, 5H), 2,58 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,20-1,81 (m, 4H), 1,53 (t, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,44-1,19 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 115 (4,5-dicloro-2-[(*S*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol) como un sólido blancuzco (21 mg, 21%) a 20,088 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2), encontrado 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,18-2,83 (m, 5H), 2,58 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,20-1,81 (m, 4H), 1,53 (t, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,44-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 150. Compuesto 102 ((*S*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona)



Compuesto 102

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (*S*)-2-hidroxipropanoico (0,19 g, 2,16 mmol) y Et_3N (0,22 g, 2,16 mmol) en DMF (3 mL) se agregó CDI (0,29 g, 2,09 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,72 mmol) en DMF (1 mL) se agregó por goteo a la solución resultante. Después de la adición, la solución de reacción se agitó por 12 h adicionales bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/3) para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,10 g, 29%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 491, 493 (3 : 2), encontrado 491, 493 (3 : 2).

Etapa b:

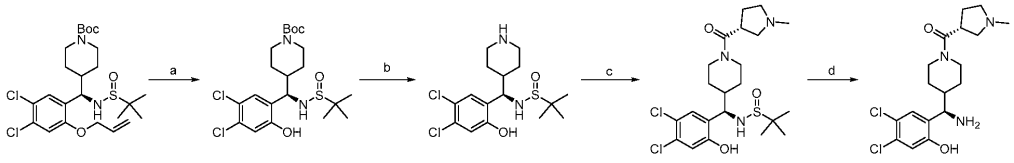
A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) en THF (4 mL) se agregó $NaBH_4$ (11 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*S*)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 451, 453 (3 : 2), encontrado 451, 453 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*S*)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se

concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 50% B en 6 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 5,58 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 102 ((*S*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (10,0 mg, 14% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2), encontrado 347, 349 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,63-4,46 (m, 2H), δ 4,04 (dd, *J* = 13,8, 35,1 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,12-2,93 (m, 1H), 2,74-2,51 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,32-1,08 (m, 2H).

Ejemplo 151. Compuesto 104 (2-[(*R*)-amino([1-[(3*R*)-1-metilpirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 104

Etapa a:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,48 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0,005 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (36 mg, 0,96 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con agua (2 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de MeOH en agua con 20% de NH_4HCO_3 para proporcionar 4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,15 g, 65%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 479, 481 (3 : 2), encontrado 479, 481 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-

metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,31 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, con 50% de ACN en agua con 10% de NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (80 mg, 67%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{24}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 379, 381 (3 : 2), encontrado 379, 381 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,76-2,51 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,08-1,90 (m, 1H), 1,48-1,23 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa c:

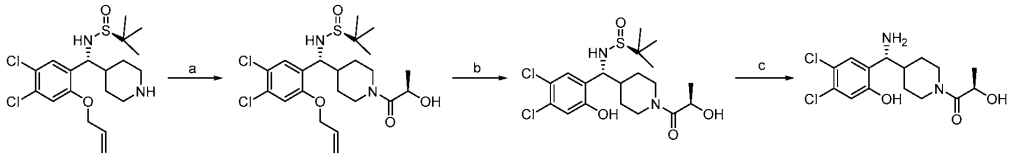
A una solución agitada de EDCI (61 mg, 0,32 mmol) y ácido (3*R*)-1-metilpirrolidin-3-carboxílico (25 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron Et_3N (32 mg, 0,32 mmol) y *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la solución resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo *N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 490, 492 (3 : 2), encontrado 490, 492 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de *N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*R*)-1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 80% B en 6 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 4,42 min. Las fracciones que contienen el producto

deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 104 (2-[(*R*)-amino([1-[(3*R*)-1-metilpirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (13 mg, 33% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 386, 388 (3 : 2), encontrado 386, 388 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 29,1, 13,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 27,8, 13,8 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,16-2,86 (m, 2H), 2,84-2,51 (m, 4H), 2,45-2,39 (m, 3H), 2,21-1,90 (m, 4H), 1,57-1,07 (m, 3H).

Ejemplo 152. Compuesto 105 ((*R*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona)



Compuesto 105

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (2*R*)-2-hidroxipropanoico (86 mg, 0,96 mmol) y Et_3N (97 mg, 0,95 mmol) en DMF (3 mL) se agregó CDI (0,15 g, 0,95 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) en DMF (1 mL) se agregó por goteo a la solución resultante. Después de la adición, la solución de reacción se agitó por 12 h adicionales bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua con 20% de NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-((*R*)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,12 g, 46%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 491, 493 (3 : 2), encontrado 491, 493 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,45 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,18-5,96 (m, 1H), 5,52-5,30 (dd, *J* = 44,4, 14,0 Hz, 2H), 4,70-4,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,59-4,51 (m, 3H), 4,10 (dd, *J* = 55,6, 13,7 Hz, 1H), 3,15-2,87 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 2H), 1,52-1,20 (m, 6H), 1,10 (s, 9H).

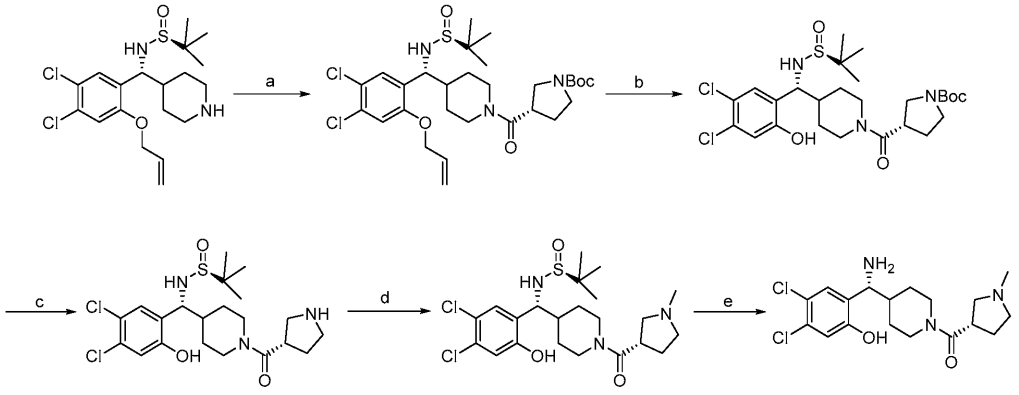
Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1-((*R*)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,19 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) en THF (4 mL) se agregó $NaBH_4$ (11 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*R*)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 451, 453 (3 : 2), encontrado 451, 453 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*R*)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Atlantis HILIC OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3+0,1%$NH_3 \cdot H_2O$, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 65% B en 6 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de retención: 5,00 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 105 ((*R*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (3,7 mg, 5% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2), encontrado 347, 349 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,63-4,46 (m, 2H), δ 4,04 (dd, *J* = 13,8, 35,1 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,12-2,93 (m, 1H), 2,74-2,51 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,35-1,08 (m, 5H).

Ejemplo 153. Compuesto 106 ((4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)metanona)



Compuesto 106

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,50 g, 1,19 mmol) y ácido (3*S*)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-carboxílico (0,51 g, 2,38 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron Et_3N (0,24 g, 2,38 mmol) y EDCI (0,46 g, 2,38 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 10% hasta 50% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (3*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo (0,35 g, 43%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), encontrado 616, 618 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de (3*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,49 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,01 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (74 mg, 1,95 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (3*S*)-3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil) amino]metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,20 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 2), encontrado 576, 578 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (3*S*)-3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,35 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se neutralizó con NH_4HCO_3 acuoso saturado a 0 °C. El valor de pH se ajustó a 7. La capa acuosa se extrajo con EA (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% de ACN en agua con 20 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*S*)-pirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,10 g, 39%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 476, 478 (3 : 2), encontrado 476, 478 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 50,6, 13,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 39,0, 7,8 Hz, 1H), 4,09-3,87 (m, 1H), 3,30-2,87 (m, 6H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,12 – 1,91 (m, 4H), 1,63-1,43 (m, 1H), 1,31-1,13 (m, 11H).

Etapa d:

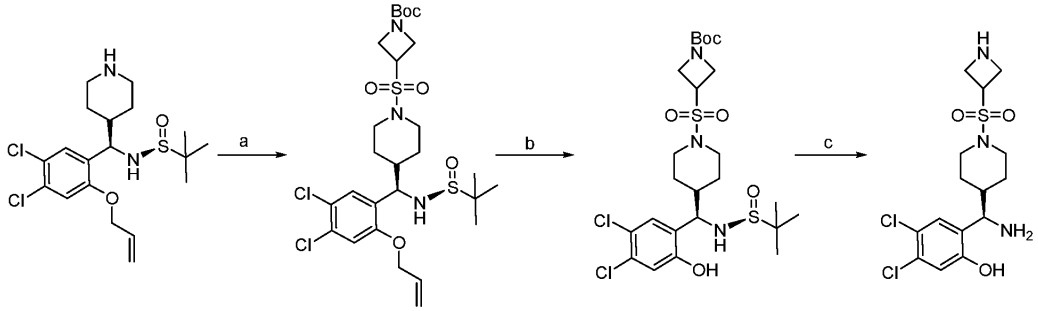
A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*S*)-pirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,21 mmol) y formaldehído (9,5 mg, 0,32 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó HOAc (13 mg, 0,21 mmol). Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, $NaBH(AcO)_3$ (89 mg, 0,42 mmol) se agregó en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó con NH_4HCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con EA (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-

metilpropan-2-sulfinamida cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 490, 492 (3 : 2), encontrado 490, 492 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*S*)-1-metilpirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N,* 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 80% B en 6 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención: 4,72 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 106 ((4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)metanona) como un sólido blancuzco (21,5 mg, 25% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 386, 388 (3 : 2), encontrado 386, 388 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 28,9, 13,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 28,1, 13,7 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,14-2,88 (m, 2H), 2,81-2,46 (m, 4H), 2,44-2,32 (s, 3H), 2,20-1,94 (m, 4H), 1,62-1,03 (m, 3H).

Ejemplo 154. Compuesto 107 (2-[(*R*)-amino[1-(azetidin-3-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 107

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y Et_3N

(97 mg, 0,96 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 3-(clorosulfonil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,59 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3-([4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (0,12 g, 39%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 638, 640 (3 : 2), encontrado 638, 640 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,09-5,96 (m, 1H), 5,49-5,34 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,28-4,09 (m, 4H), 3,86 (d, *J* = 35,3 Hz, 3H), 2,73 (dd, *J* = 22,9, 11,6 Hz, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,38-1,25 (m, 4H), 1,17 (s, 9H).

Etapa b:

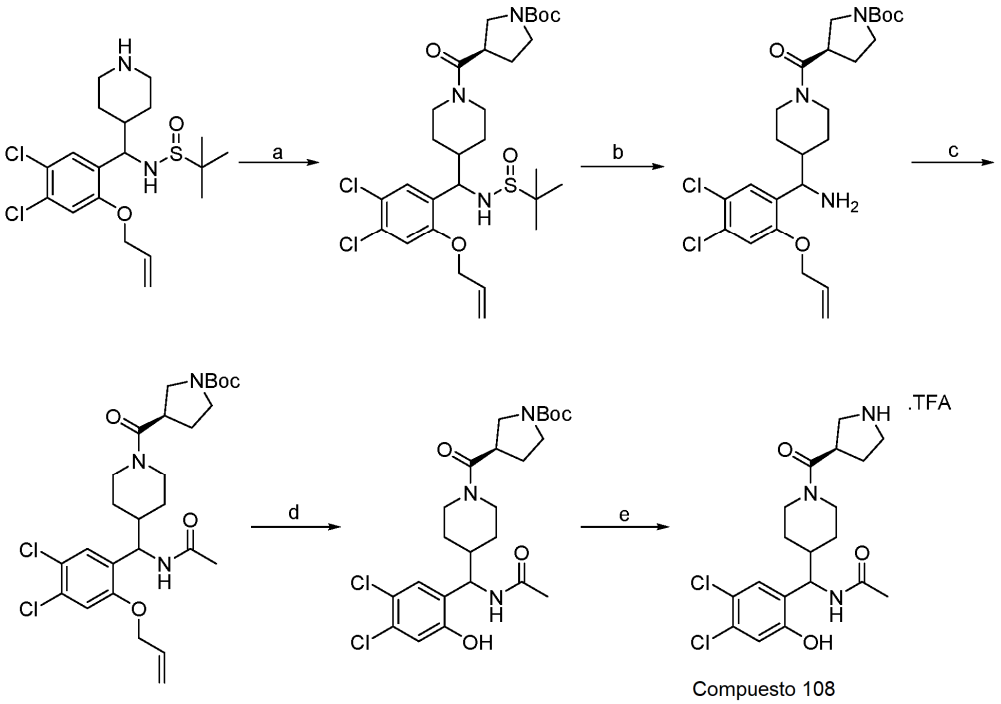
A una solución agitada de 3-([4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,19 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0,02 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (25 mg, 0,66 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 6 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 3-([4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil) amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo ligero (80 mg, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 598, 600 (3 : 2), encontrado 598, 600 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 3-([4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura

ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD, 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B:ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 35% B en 12 min; Detector: 210 nm; Tiempo de retención: 9,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 107 (2-[(*R*)-amino[1-(azetidin-3-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (40 mg, 67%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 394, 396 (3 : 2), encontrado 394, 396 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 3H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,86-2,63 (m, 2H), 2,10-1,76 (m, 2H), 1,56-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 155. Compuesto 108 (ácido trifluoroacético de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*R*)-pirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)acetamida)



Compuesto 108

Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido (3*R*)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-

carboxílico (0,46 g, 2,15 mmol) en DMF (2 mL) se agregó EDCI (0,41 g, 2,15 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 10 min, Et_3N (0,43 g, 4,31 mmol) y *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,60 g, 1,44 mmol) se agregaron a la solución resultante a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h adicionales. La solución resultante se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 75% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (3*R*)-3-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo ligero (0,40 g, 45%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{43}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 616, 618 (3 : 2), encontrado 616, 618 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de (3*R*)-3-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,40 g, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,67 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución resultante se ajustó a valor de pH a 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La solución acuosa resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*R*)-3-(4-[amino[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo ligero (0,22 g, crudo). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{35}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 2), encontrado 512, 514 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (3*R*)-3-(4-[amino[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,39 mmol) y Et_3N (0,13 g, 1,29 mmol) en DCM (2 mL) se agregó Ac_2O (88 mg, 0,86 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró

bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con EA para proporcionar (3*R*)-3-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](acetamido)metil]piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (80 mg, 37% total 2 etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{37}Cl_2N_3O_5$ [M + H]$^+$: 554, 556 (3 : 2), encontrado 554, 556 (3 : 2).

Etapa d:

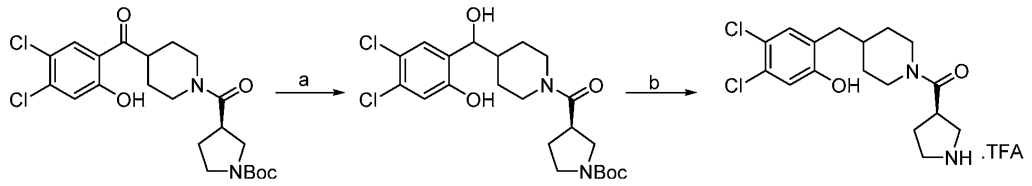
A una solución de (3*R*)-3-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](acetamido)metil]piperidin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,14 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,3 mg, 0,002 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (8,3 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*R*)-3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(acetamido)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo ligero (74 mg, crudo), el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_5$ [M + H]$^+$: 514, 516 (3 : 2), encontrado 514, 516 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(acetamido)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (72 mg, 0,14 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 30% B en 6 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de retención: 4,60 min. Las fracciones que contienen el producto se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 108 (ácido trifluoroacético de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(1-((*R*)-pirrolidin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)acetamida) como un sólido blancuzco (66 mg, 85% durante 2 etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2N_3O_3$ [M + H]$^+$: 414, 416 (3 : 2), encontrado 414, 416 (3 : 2). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H),

6,95 (s, 1H), 5,07-4,93 (m, 1H), 4,49 (dd, *J* = 28,4, 13,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 25,5, 13,8 Hz, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 3H), 3,20-2,98 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 1H), 2,22-1,84 (m, 6H), 1,55-1,09 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -77,05.

Ejemplo 156. Compuesto 111 (ácido trifluoroacético de 4,5-dicloro-2-([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il]metil)fenol)



Compuesto 111

Etapa a:

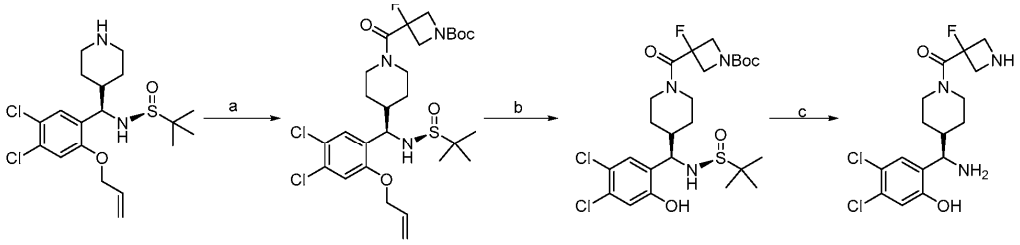
A una solución agitada de (3*R*)-3-[4-(4,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,74 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (56 mg, 1,48 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/2) para proporcionar (3*R*)-3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,20 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 473, 475 (3: 2), encontrado 473, 475 (3: 2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 4,73-4,49 (m, 2H), 4,04-3,82 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 3H), 3,47-3,29 (m, 2H), 3,27-2,94 (m, 2H), 2,68-2,16 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,17 g, 0,36 mmol) y Et_3SiH (0,25 g, 2,15 mmol) en DCM (1 mL, 15,73 mmol) se agregó $BF_3.Et_2O$ (0,41 g, 2,86 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 8 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del

enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se apagó con agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 35% B en 6 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de retención: 4,7 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 111 (ácido trifluoroacético de 4,5-dicloro-2-([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il]metil)fenol) como un sólido blancuzco (10 mg, 8%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 357, 359 (3 : 2), encontrado 357, 359 (3 : 2). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,74-3,57 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 3H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,36-1,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,96.

Ejemplo 157. Compuesto 114 (2-[(*R*)-amino[1-(3-fluoroazetidin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 114

Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-fluoroazetidin-3-carboxílico (0,21 g, 0,95 mmol) en DMF (2 mL) se agregó CDI (0,15 g, 0,95 mmol) a temperatura ambiente. Después se agitó 30 min, a la solución resultante se agregó *N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) a temperatura ambiente. Después la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h adicionales. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-

metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo ligero (0,11 g, 25%): LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{40}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 620, 622 (3 : 2), encontrado 620, 622 (3 : 2).

Etapa b:

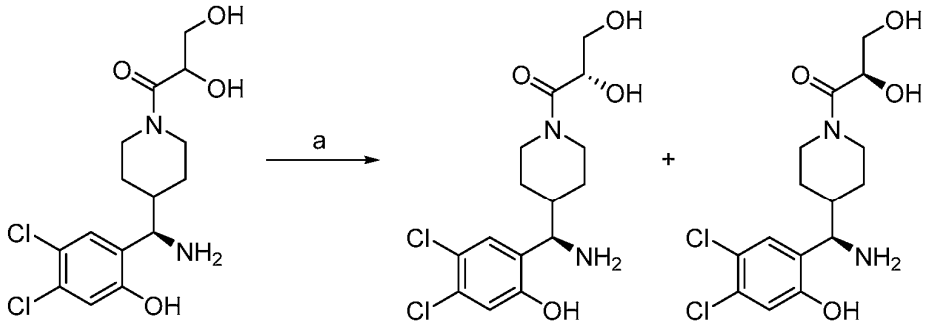
A una solución agitada de 3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,11 g, 0,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4,0 mg, 0,003 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (13 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo ligero (0,12 g, crudo), el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 580, 582 (3 : 2), encontrado 580, 582 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 3-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carbonil]-3-fluoroazetidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (98 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 80% B en 9 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 7,74 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 114 (2-[(*R*)-amino[1-(3-fluoroazetidin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (35 mg, 54% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2FN_3O_2$ $[M + H]^+$: 376, 378 (3 : 2), encontrado 376, 378 (3

: 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 35,4, 9,8 Hz, 1H), 4,30-4,00 (m, 2H), 3,98-3,60 (m, 4H), 3,13-2,90 (m, 1H), 2,80-256 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,55-1,22 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -148,94.

Ejemplo 158. Compuesto 119 ((*R*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 120 ((*S*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

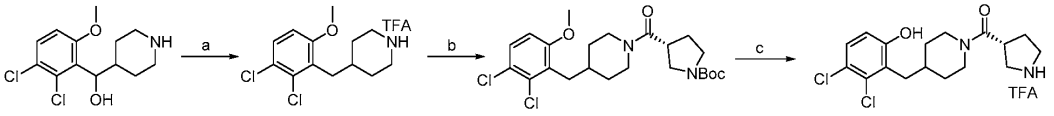
1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona (Compuesto 117, Ejemplo 145) (35 mg) se separó por Chiral-HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: MTBE con 10 mmol/L de NH_3/MeOH, Fase Móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 10% B en 14 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 7,47 min; RT_2: 10,05 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 120 ((*S*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (10,2 mg, 29%) a 7,47 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), encontrado 363, 365 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,68-4,47 (m, 2H), 4,11 ((dd, *J* = 40,3, 13,8 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,20-2,94 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,41-1,13 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 119 ((*R*)-1-(4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (10,1 mg, 29%) a 10,05 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), encontrado 363, 365 (3 : 2); ^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,68-4,47 (m, 2H), 4,11 ((dd, *J* = 40,3, 13,8 Hz, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,20-2,94 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,41-1,13 (m, 2H).

Ejemplo 159. Compuesto 122 (ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il]metil)fenol)



Compuesto 122

Etapa a:

A una solución de (2,3-dicloro-6-metoxifenil)(piperidin-4-il)metanol (base libre del Intermediario 44', Ejemplo 44) (0,30 g, 1,03 mmol) y Et_3SiH (2,49 g, 21,54 mmol) en DCM (3 mL) se agregó $BF_3.Et_2O$ (1,47 g, 10,34 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla resultante se apagó con agua (10 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar ácido trifluoroacético de 4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)metil]piperidina como una espuma blancuzca (0,22 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2NO$ $[M + H]^+$: 274, 276 (3 : 2), encontrado 274, 276 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,01-2,84 (m, 4H), 2,13-1,91 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H).

Etapa b:

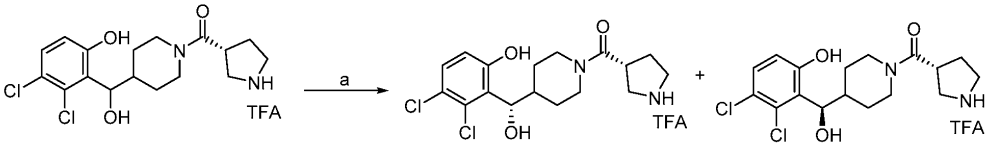
A una solución de ácido (3*R*)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-carboxílico (0,35 g, 1,60 mmol) en DMF (5 mL) se agregó CDI (0,26 g, 1,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. Después Et_3N (0,73 g, 7,19 mmol) y ácido trifluoroacético de 4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)metil]piperidina (0,220 g, 0,80 mmol) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h adicional. La reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/2) para proporcionar (3*R*)-3-[4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)metil]piperidin-1-

carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como una espuma blancuzca (0,20 g, 72%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 471, 473 (3 : 2), encontrado 471, 473 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72-3,42 (m, 3H), 3,35 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,10-1,82 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,37-1,22 (m, 3H).

Etapa c:

A una solución de (3*R*)-3-[4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,41 mmol) en DCM (5 mL) se agregó BBr_3 (1,57 g, 6,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se apagó con agua (5 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD, 19 mm x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 40% B en 6 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de retención: 5,11 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 122 (ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il]metil)fenol) como un sólido blancuzco (109,8 mg, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 357, 359 (3 : 2), encontrado 357, 359 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,55-4,41 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,16-1,96 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,45-1,21 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,04.

Ejemplo 160. Compuesto 123 (ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(*R*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol); Compuesto 321 (ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(*S*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol)



Compuesto 321 Compuesto 123

Etapa a:

Ácido trifluoroacético de 3,4-Dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol (147,5 mg, 0,40 mmol) se separó por Prep-chiral HPLC con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,1% TFA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 20% B en 20 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 6,39 min; RT_2: 13,31 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 123 (ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(*R*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol) como un sólido rosa ligero (52 mg, 33%) a 6,39 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), encontrado 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 24,8, 13,9 Hz, 1H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,16-1,93 (m, 2H), 1,59-1,26 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,35.

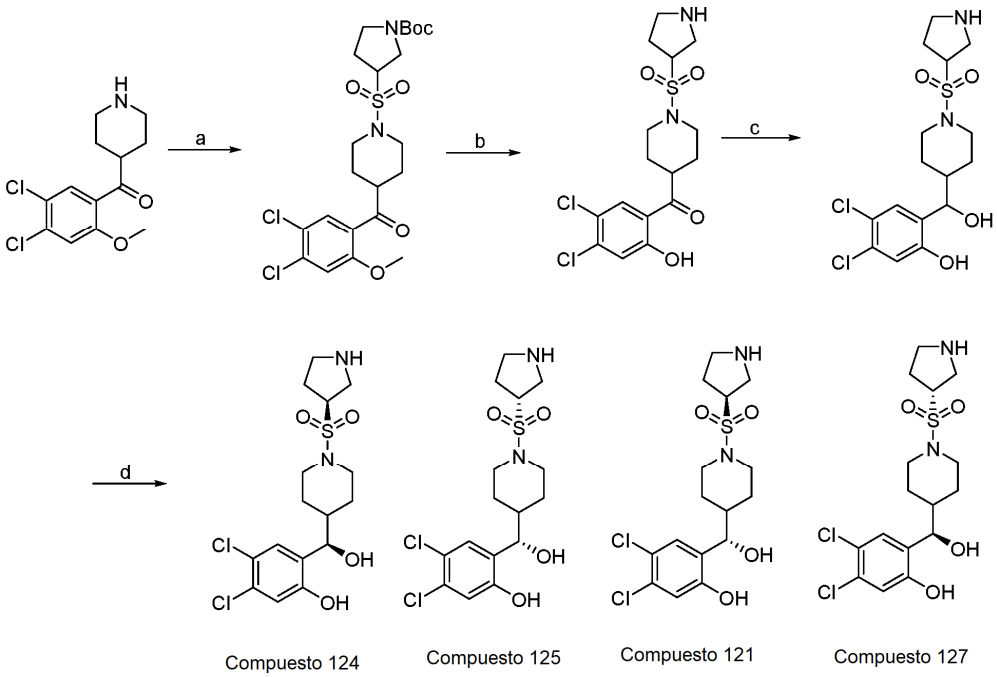
El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 321 (ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(*S*)-hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol) como un sólido rosa ligero (59 mg, 38%) a 13,31min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), encontrado 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 22,9, 13,3 Hz, 1H), 4,14-3,96 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,20-3,03 (m, 1H), 2,71-2,53 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,15-1,91 (m, 2H), 1,59-1,24 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,21.

Ejemplo 161. Compuesto 124 (Isómero 1 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol);

Compuesto 125 (Isómero 2 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol);

Compuesto 121 (Isómero 3 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol);

Compuesto 127 (Isómero 4 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol)



Etapa a:

A una solución agitada de Et_3N (0,35 g, 3,47 mmol) y 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidina (0,50 g, 1,74 mmol) en DCM (5 mL) se agregó 3-(clorosulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 2,60 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 3-[[4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidin-1-il]sulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,65 g, 72%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_6S$ $[M + H]^+$: 521, 523 (3 : 2), encontrado 521, 523 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,82 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,05 (m, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,37-2,24 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,484 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-[[4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidin-1-il]sulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,65 g, 1,25 mmol) en DCM (4 mL) se

agregó BBr_3 (2,50 g, 9,97 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con agua (5 mL) a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se formaron y recolectaron por filtración. La torta filtrada se lavó con agua (3 x 5 mL) y se secó en un horno a vacío para proporcionar 4,5-dicloro-2-[1-(pirrolidin-3-sulfonil)piperidin-4-carbonil]fenol como un sólido blancuzco (0,45 g, 88%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 407, 409 (3 : 2), encontrado 407, 409 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,74-3,66 (m, 3H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,00 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,86-1,71 (m, 2H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4,5-dicloro-2-[1-(pirrolidin-3-sulfonil)piperidin-4-carbonil]fenol (0,45 g, 1,10 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (63 mg, 1,66 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h adicional a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con agua (2 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 27% B hasta 38% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,92 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol como un sólido blancuzco (0,40 g, 88%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), encontrado 409, 411 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,89-3,68 (m, 3H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 3H).

Etapa d:

4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol (0,40 g, 0,98 mmol) se separó por Chiral HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2,0 cm x 25 cm; Fase Móvil A: Hexano (0,1%DEA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 18 mL/min; Gradiente: 50% B hasta 50% B en 19 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 7,42 min; RT_2: 10,38 min; RT_3: 13,56 min; RT_4: 15,99 min.

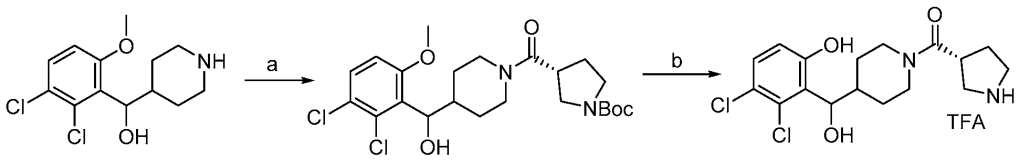
El primer enantiómero se obtuvo a 7,42 min como el Compuesto 124 (Isómero 1 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol) como un sólido blancuzco (30,4 mg, 8%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), encontrado 409, 411 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,89-3,68 (m, 3H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 3H).

El segundo enantiómero se obtuvo a 10,38 min como el Compuesto 125 (Isómero 2 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol) como un sólido blancuzco (29,8 mg, 7%):LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), encontrado 409, 411 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,89-3,68 (m, 3H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 3H).

El tercer enantiómero se obtuvo a 13,56 min como el Compuesto 121 (Isómero 3 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol) como un sólido blancuzco (29,3 mg, 7%):LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), encontrado 409, 411 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,89-3,68 (m, 3H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 3H).

El cuarto enantiómero se obtuvo a 15,99 min como el Compuesto 127 (isómero 4 de 4,5-dicloro-2-(hidroxi(1-(pirrolidin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenol) como un sólido blancuzco (27,5 mg, 7%):LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 409, 411 (3 : 2), encontrado 409, 411 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,89-3,68 (m, 3H), 3,21-3,12 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 3H).

Ejemplo 162. Compuesto 126 (ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol)



Compuesto 126

Etapa a:

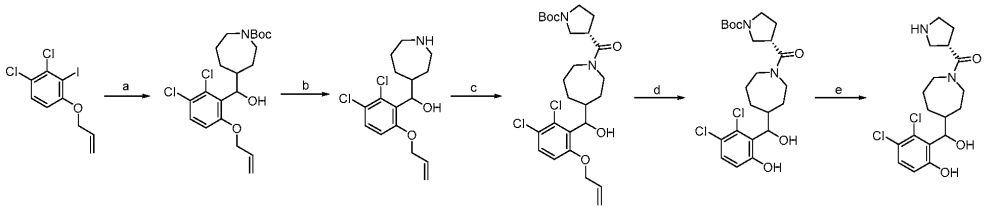
A una solución de ácido (3*R*)-1-[(*terc*-butoxi) carbonil] pirrolidin-3-carboxílico (0,40 g, 1,86 mmol) en DMF (8 mL) se agregó CDI (0,34 mg, 2,07 mmol) a temperatura ambiente. Después de la agitación a temperatura ambiente por 0,5 h, Et_3N (0,11 g, 10,79 mmol) y (2,3-dicloro-6-metoxifenil)(piperidin-4-il)metanol (0,30 g, 1,03 mmol) se agregaron a la solución resultante a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h adicional a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con agua (80 mL) y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (4 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar (3*R*)-3-[4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como una espuma blancuzca (0,20 g, 50%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5$ $[M + H-56]^+$: 431, 433 (3 : 2), encontrado 431, 433 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 57,9, 13,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,73-2,87 (m, 7H), 2,52 (dt, *J* = 38,5, 12,3 Hz, 1H), 2,3-1,8 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,41-1,29 (m, 3H).

Etapa b:

A una solución de (3*R*)-3-[4-[(2,3-dicloro-6-metoxifenil)(hidroxi)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,20 g, 0,41 mmol) en DCM (5 mL) se agregó BBr_3 (1,56 g, 6,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Después la reacción se apagó con agua (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 19 mm x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 25% B hasta 33% B en 6 min; Detector: UV 210 nm; Tiempo de retención: 4,15 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 126 (ácido trifluoroacético de 3,4-

dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*R*)-pirrolidin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]fenol) como un sólido blancuzco (147,5 mg, 76%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2), encontrado 373, 375 (3 : 2). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 29,9 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (br, 1H), 4,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 27,3, 13,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 27,8, 13,6 Hz, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,33-3,07 (m, 3H), 3,06-2,86 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,29-2,09 (m, 2H), 2,02-1,78 (m, 2H), 1,49-0,97 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74,32.

Ejemplo 163. Compuesto 128 (4,5-dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*S*)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il])metil]fenol)



Compuesto 128

Etapa a:

A una solución agitada de 1,2-dicloro-3-yodo-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (0,60 g, 1,82 mmol) en THF (10 mL) se agregó *i*-PrMgCl (1,37 mL, 2,74 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de argón. La solución resultante se agitó por 0,5 h a 0 °C bajo atmósfera de argón. Después una solución de 4-formilazepan-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,50 g, 2,19 mmol) en THF (1 mL) se agregó por goteo a la solución resultante a 0 °C bajo atmósfera de argón. La solución resultante se agitó por 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,65 g, 75%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2NO_4$ [M + H]$^+$: 430, 432 (3 : 2), encontrado 430, 432 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,10-5,92 (m, 1H), 5,47-5,33 (m, 2H), 4,95 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,69-4,57 (m, 2H), 3,69-3,36 (m, 2H), 3,36-3,11 (m, 2H), 2,39 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,07

(s, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,66-1,49 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 10H), 1,43-1,22 (m, 2H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]azepan-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,65 g, 1,51 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (4 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (azepan-4-il)[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metanol como un aceite amarillo (0,60 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 330, 332 (3 : 2), encontrado 330, 332 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de ácido (3*S*)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]pirrolidin-3-carboxílico (0,52 g, 2,42 mmol) y HATU (0,92 g, 2,42 mmol) en DMF (5 mL) se agregó (azepan-4-il)[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metanol (0,40 g, 1,21 mmol) y Et_3N (0,24 g, 2,42 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar (3*S*)-3-(4-[[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]azepan-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un semi-sólido blancuzco (0,48 g, 60% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_5$ [M + H]$^+$: 527, 529 (3 : 2), encontrado 527, 529 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,32 (m, 1H), 6,89-6,71 (m, 1H), 6,09-5,96 (m, 1H), 5,48-5,33 (m, 2H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,88-3,52 (m, 4H), 3,52-3,27 (m, 4H), 3,27-3,04 (m, 1H), 2,58-2,35 (m, 1H), 2,30-1,96 (m, 3H), 1,88 (dd, *J* = 31,0, 12,6 Hz, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 10H), 1,43-1,22 (m, 2H).

Etapa d:

A una mezcla agitada de (3*S*)-3-(4-[[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]azepan-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,48 g, 0,91 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0,02 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (69 mg, 1,82 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso

saturado (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (3*S*)-3-[4-[(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (0,40 g, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 2), encontrado 487, 489 (3 : 2);

Etapa e:

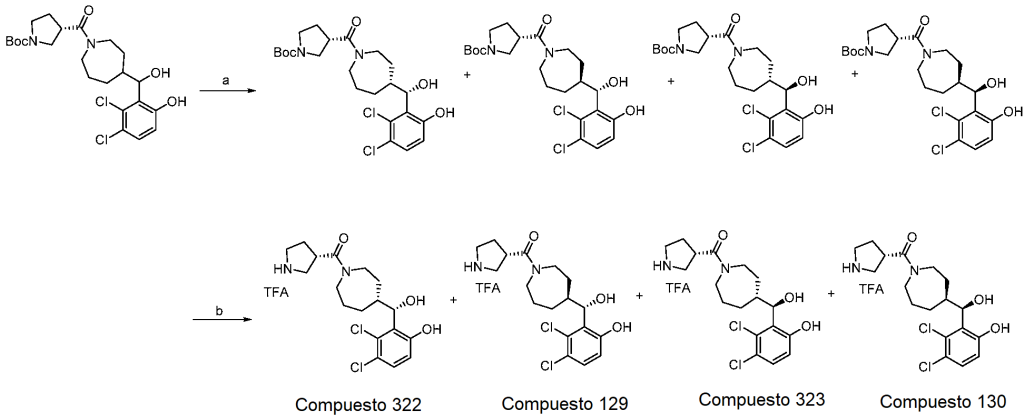
A una solución agitada de (3*S*)-3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,06 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm n; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,62 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 128 (4,5-dicloro-2-[hidroxi([1-[(3*S*)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il])metil]fenol) como un sólido blancuzco (2,7 mg, 36% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), encontrado 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,19 (m, 1H), 6,75-6,64 (m, 1H), 5,16-5,01 (m, 1H), 3,86-3,63 (m, 2H), 3,63-3,49 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,29-3,10 (m, 3H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,30-1,81 (m, 5H), 1,81-1,35 (m, 4H).

Ejemplo 164. Compuesto 322 (Isómero 1 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(R)-hidroxi[1-[(3S)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il]metil]fenol);

Compuesto 129 (Isómero 2 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(S)-hidroxi[1-[(3S)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il]metil]fenol);

Compuesto 323 (Isómero 3 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(R)-hidroxi[1-[(3S)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il]metil]fenol); y

Compuesto 130 (Isómero 4 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(S)-hidroxi[1-[(3S)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il]metil]fenol)



Etapa a:

(3*S*)-3-[4-[(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0,72 mmol) se separó por Prep-SFC con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak AD-H, 2 x 25 cm (5 µm); Fase Móvil A: CO_2 (70%), Fase Móvil B: IPA (2 mM NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 50 mL/min; Gradiente: 18% B; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 6,75min, RT_2: 7,90 min, RT_3: 8,67 min, RT_3: 8,67 min, RT_4: 11,57 min. Volumen de Inyección: 0,4 mL.

El primer pico a 6,75 min se recolectó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*S*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un sólido blancuzco (55 mg, 16%).

El segundo pico a 7,90 min se recolectó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*S*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato como un sólido blancuzco (35 mg, 10%).

El cuarto pico a 11,57 min se recolectó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*R*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (50 mg, 14%).

El tercer pico a 8,67 min se recolectó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-chiral-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRAL ART Celulosa-SB, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,1% FA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 10% B hasta

10% B en 14 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 10,26 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*R*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (40 mg, 11%).

Etapa b:

A una solución agitada de (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*S*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (55 mg, 0,113 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm, Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,62 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 322 (Isómero 1 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(R)-hidroxi[-1-[(3S)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il]metil]fenol) como un sólido blancuzco (20 mg, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), encontrado 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (dd, *J* = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 6,2, 3,2 Hz, 1H), 3,78-3,64 (m, 2H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,47-3,35 (m, 4H), 2,48-2,24 (m, 1H), 2,24-1,90 (m, 4H), 1,78-1,51 (m, 3H), 1,51-1,32 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,11.

A una solución agitada de (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*S*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (35 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 42% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,47 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 129 (Isómero 2 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(S)-hidroxi[1-[(3S)-pirrolidin-

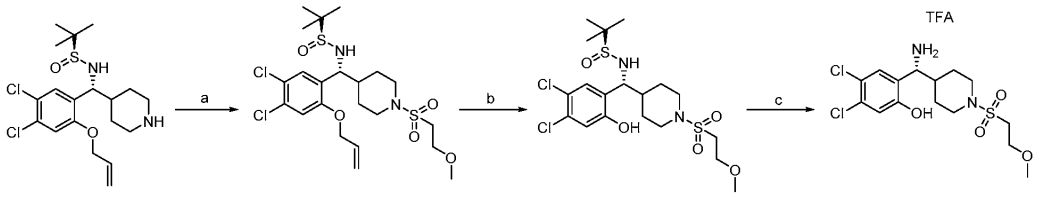
3-carbonil]azepan-4-il]metil]fenol) como un sólido blancuzco (19 mg, 50%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 387, 389 (3 : 2), encontrado 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 3,93-3,72 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,24-1,87 (m, 4H), 1,82-1,43 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,01.

A una solución agitada de (3*S*)-3-[(4*R*)-4-[(*R*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 2% B hasta 19% B en 10 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,63 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 323 (Isómero 3 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(S)-hidroxi[1-[(3S)-pirrolidin-3-carbonil]azepan-4-il]metil]fenol) como un sólido blancuzco (29 mg, 67%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 387, 389 (3 : 2), encontrado 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (dd, *J* = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 5,09 (dd, *J* = 10,0, 6,3 Hz, 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,73-3,49 (m, 3H), 3,47-3,34 (m, 4H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,21-1,99 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,80-1,36 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,03.

A una solución agitada de (3*S*)-3-[(4*S*)-4-[(*R*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)(hidroxi)metil]azepan-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,62 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 130 (Isómero 4 de ácido trifluoroacético de 3,4-dicloro-2-[(S)-hidroxi[1-[(3S)-pirrolidin-3-

carbonil]azepan-4-il]metil]fenol) como un sólido blancuzco (43 mg, 79 %): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 387, 389 (3 : 2), encontrado 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 3,83-3,55 (m, 4H), 3,55-3,34 (m, 5H), 2,46-2,23 (m, 1H), 2,23-1,88 (m, 4H), 1,80-1,45 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,11.

Ejemplo 165. Compuesto 132 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(2-metoxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 132

Etapa a:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol) y Et_3N (48 mg, 0,48 mmol) en DCM (1 mL) se agregó cloruro de 2-metoxietan-1-sulfonilo (45 mg, 0,29 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 h a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar (*S*)-*N*-[(R)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-metoxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (90 mg, 56%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{34}Cl_2N_2O_5S_2$ [M + H]$^+$: 541, 543 (3 : 2), encontrado 541, 543 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,92 (m, 1H), 5,46-5,31 (m, 2H), 4,61-4,41 (m, 3H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,78-2,61 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,40-1,23 (m, 2H), 1,17 (s, 9H).

Etapa b:

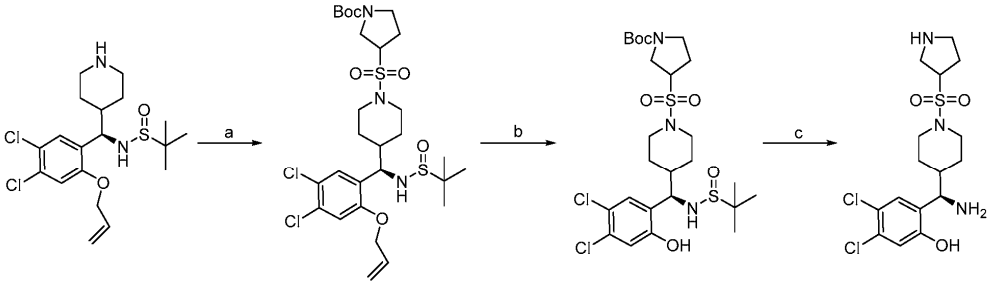
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-metoxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (13 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de

agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-metoxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (90 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{30}Cl_2N_2O_5S_2$ $[M + H]^+$: 501, 503 (3 : 2), encontrado 501, 503 (3 : 2).

Etapa c:

Una solución de (*S*)-*N*-[(R)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-metoxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,18 mmol) y HCl (4*N*, 1 mL) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 33% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,63 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 132 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(2-metoxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido púrpura (47,4 mg, 56% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2), encontrado 397, 399 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,87 (td, *J* = 12,3, 2,6 Hz, 1H), 2,76 (td, *J* = 12,2, 2,9 Hz, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,55-1,22 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,98.

Ejemplo 166. Compuesto 110 (2-[(*R*)-amino[1-(pirrolidin-3-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 110

Etapa a:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,12 mmol) y Et_3N (25 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 3-(clorosulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (45 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó por 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/4) para proporcionar 3-([4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (25 mg, 32%): LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{43}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 652, 654 (3 : 2), encontrado 652, 654 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,46-5,29 (m, 2H), 4,59-4,54 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,94-3,76 (m, 3H), 3,75-3,53 (m, 4H), 3,37 (dt, *J* = 10,8, 7,7 Hz, 1H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,39-1,20 (m, 4H), 1,15 (s, 9H).

Etapa b:

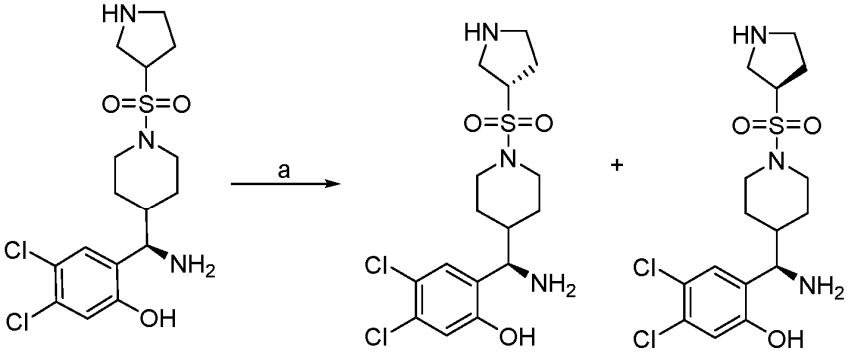
A una solución agitada de 3-([4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,14 g, 0,22 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0,02 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (26 mg, 0,69 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con EA (3 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/ 4) para proporcionar 3-([4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (0,10 g, 73%); LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{39}Cl_2N_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 612, 614 (3 : 2), encontrado 612, 614 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 3-([4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]sulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,10 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura

ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 mL), y después TFA (3 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 80% B en 6 min; Detector: UV 254 nm; Tiempo de retención: 5,7 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 110 (2-[(*R*)-amino[1-(pirrolidin-3-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) (20 mg, 30%) como un sólido blancuzco. LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 408, 410 (3 : 2), encontrado 408, 410 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,02 (dt, *J* = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,95-2,71 (m, 3H), 2,20-1,81 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,44-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 167. Compuesto 112 (Isómero 1 de 2-[(R)-amino([1-[pirrolidin-3-sulfonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol); Compuesto 118 (Isómero 2 de 2-[(R)-amino([1-[pirrolidin-3-sulfonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 110 Compuesto 118 Compuesto 112

Etapa a:

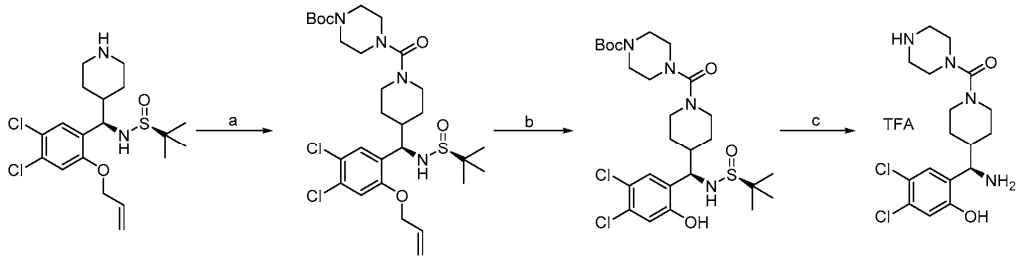
2-[(*R*)-amino[1-(pirrolidin-3-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol (20 mg, 0,049 mmol) (Compuesto 110, Ejemplo 166) se separó por Chiral HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak ID-2, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: MeOH (0,1% IPA), Fase Móvil B: ninguna; Velocidad de flujo: 16 mL/min; Gradiente:

100% A hasta 100% A en 13 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 6,191 min; RT_2: 10,888 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo el Compuesto 118 (Isómero 2 de 2-[(*R*)-amino([1-[pirrolidin-3-sulfonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (8,1 mg, 40%) a 6,191 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 408, 410 (3 : 2), encontrado 408, 410 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,86-3,66 (m, 3H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,93-2,73 (m, 3H), 2,17-2,02 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,41-1,24 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 112 (Isómero 1 de 2-[(*R*)-amino([1-[pirrolidin-3-sulfonil]piperidin-4-il])metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (7,7 mg, 38%) a 10,888 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 408, 410 (3 : 2), encontrado 408, 410 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,81-3,67 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 2H), 2,05-1,79 (m,2H), 1,49 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,44-1,22 (m, 2H).

Ejemplo 168. Compuesto 141 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(piperazin-1-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 141

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,238 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (67 mg, 0,358 mmol) en DCM (4 mL) se agregaron carbonato de ditriclorometilo (0,10 g, 0,36 mmol) y Et_3N (48 mg, 0,48 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la

filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 75% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (0,10 g, 66%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{44}Cl_2N_4O_5S$ [M + H]$^+$: 631, 633 (3 : 2), encontrado 631, 633 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 5,49-5,31 (m, 2H), 4,63-4,54 (m, 2H), 4,45-4,31 (m, 1H), 3,73 (dd, *J* = 25,4, 13,1 Hz, 2H), 3,45-3,40 (m, 4H), 3,22-3,17 (m, 4H), 2,68 (dd, *J* = 29,0, 16,0 Hz, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 1H), 1,15 (s, 9H).

Etapa b:

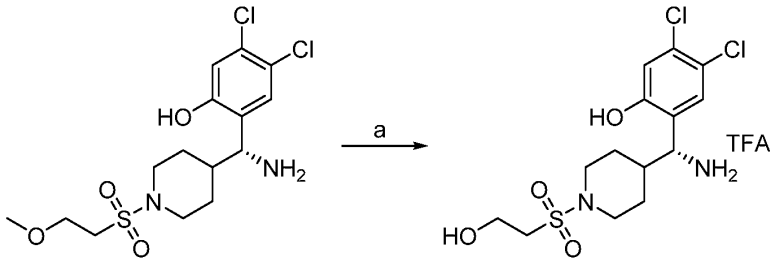
A una solución agitada de 4-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,15 g, 0,24 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,02 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (18 mg, 0,47 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con agua (2 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{40}Cl_2N_4O_5S$ [M + H]$^+$: 591, 593 (3 : 2), encontrado 591, 593 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de 4-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (90 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), y después TFA (2 mL) se agregó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 20% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,88 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 141 (ácido

trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(piperazin-1-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido púrpura (89 mg, 79% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}Cl_2N_4O_2$ [M + H]$^+$: 387, 389 (3 : 2), encontrado 387, 389 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,46 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3,24 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,87 (dt, *J* = 30,4, 12,7 Hz, 2H), 2,30 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,45-1,19 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,10.

Ejemplo 169. Compuesto 145 (ácido trifluoroacético de *(R)*-2-(amino(1-((2-hidroxietil)sulfonil)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



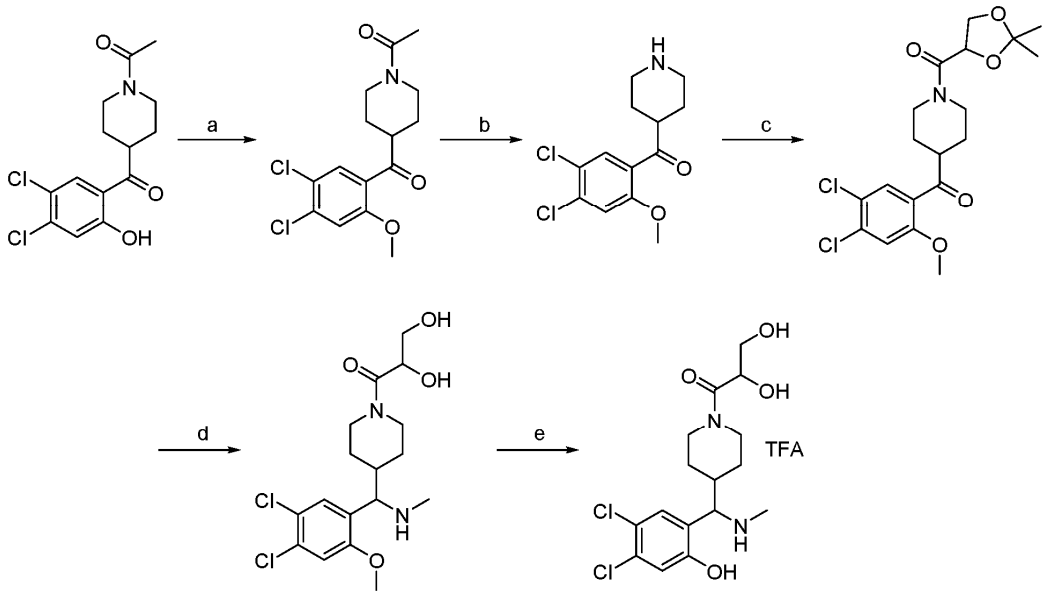
Compuesto 145

Etapa a:

A una solución agitada de 2-[(*R*)-amino[1-(2-metoxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol (base libre del Compuesto 132, Ejemplo 165) (18 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (57 mg, 0,23 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 6 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (3 mL) a 0 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna X select CSHOBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,65 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 145 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(2-hidroxietansulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido marrón ligero (11 mg, 63%): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 383, 385 (3 : 2), encontrado 383, 385 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,26 (s, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,16 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,81-2,66 (m, 2H), 1,96 (t, *J* = 13,7 Hz, 2H), 1,4-1,23 (m, 1H), 1,22-

1,12 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -73,61.

Ejemplo 170. Compuesto 184 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 184

Etapa a:

A una mezcla agitada de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)carbonil]piperidin-1-il]etan-1-ona (Intermediario 1, Ejemplo 1) (2,60 g, 8,22 mmol) y K_2CO_3 (2,30 g, 16,45 mmol) en DMF (15 mL) se agregó yodometano (2,3 g, 16,45 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó por la adición de agua (30 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (8 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidin-1-il]etan-1-ona. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{17}F_2NO_3$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), encontrado 330, 332 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7,64 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,48-4,34 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (q, J = 3,4 Hz, 1H), 3,51 (tt, J = 10,8, 3,8 Hz, 1H), 3,23 (ddd, J = 14,0, 11,8, 2,9 Hz, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,91 (dt, J = 13,6, 8,3 Hz, 2H), 1,69-1,38 (m, 2H).

Etapa b:

Una solución de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidin-1-

il]etan-1-ona (1,69 g, 1 equiv) en HCl ac. (17 mL, 6 N) se sometió a reflujo por 4 h. La mezcla resultante se concentró bajo vacío para proporcionar 4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)carbonil]piperidina como un aceite amarillo: LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 288, 290 (3 : 2), encontrado 288, 290 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de ácido 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,48 g, 3,33 mmol) en DMF (4 mL) se agregaron EDCI (0,80 mg, 4,16 mmol) y HOBt (0,56 g, 4,16 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se agregaron 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidina (0,8 g, 2,77 mmol) y Et_3N (0,84 g, 8,34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidina como un aceite amarillo (0,53 g, 39%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{23}Cl_2NO_5$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), encontrado 416, 418 (3 : 2).

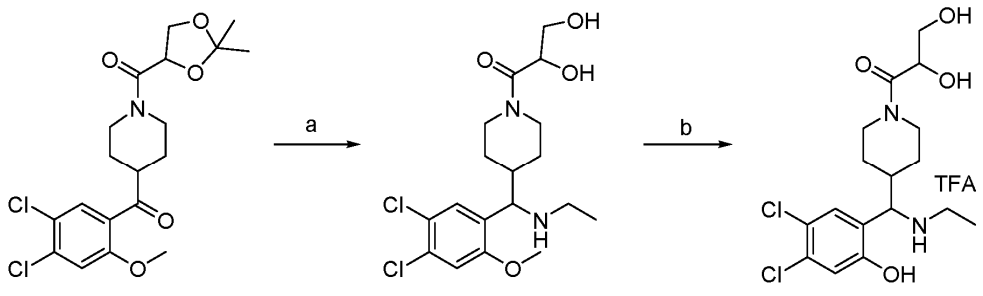
Etapa d:

A una mezcla agitada de 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidina (0,10 g, 0,24 mmol) y clorhidrato de metanamina (81 mg, 1,20 mmol) en THF (2 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,28 g, 1,20 mmol) en una porción a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, $NaBH_4$ (18 mg, 0,48 mmol) se agregó a la mezcla anterior a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con H_2O (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona como un aceite amarillo (83 mg, 84%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), encontrado 391, 393 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-metoxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona (60 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 mL) se agregó BBr_3 (0,5 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con MeOH (2 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,92 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 184 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (16 mg, 21%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,72-4,46 (m, 2H), 4,31-4,05 (m, 2H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,45-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,95.

Ejemplo 171. Compuesto 182 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(etilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 182

Etapa a:

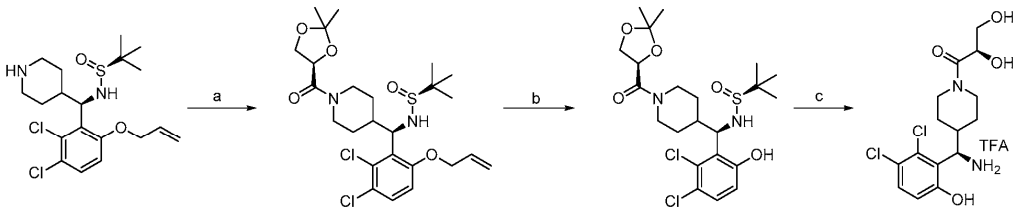
A una mezcla agitada de 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidina (Etapa c, Ejemplo 170) (0,10 g, 0,24 mmol) y clorhidrato de etanamina (97 mg, 1,20 mmol) en THF (2 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,27 g, 1,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a 70

°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, $NaBH_4$ (18 mg, 0,48 mmol) se agregó a la mezcla anterior a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con H_2O (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 3 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 30% de ACN en agua (más 0,5% TFA). Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-((4,5-dicloro-2-metoxifenil)(etilamino)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona como un aceite amarillo (0,10 g, 74%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), encontrado 405, 407 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 1-(4-((4,5-dicloro-2-metoxifenil)(etilamino)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona (60 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 mL) se agregó BBr_3 (0,5 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con MeOH (2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5 % B hasta 28% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,42 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 182 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(etilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (20 mg, 38 %): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), encontrado 391, 393 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,71-4,43 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 2H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,07-2,82 (m, 3H), 2,75-2,53 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,49-1,34 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,24-1,09 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,05.

Ejemplo 172. Compuesto 187 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 187

Etapa a:

A una solución agitada de HOBt (48 mg, 0,36 mmol), EDCI (68 mg, 0,36 mmol) (5 mL) y ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (52 mg, 0,36 mmol) en DMF se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[23-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol) y Et_3N (48 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,23 g, 88%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 547, 549 (3 : 2), encontrado 547, 549 (3 : 2).

Etapa b:

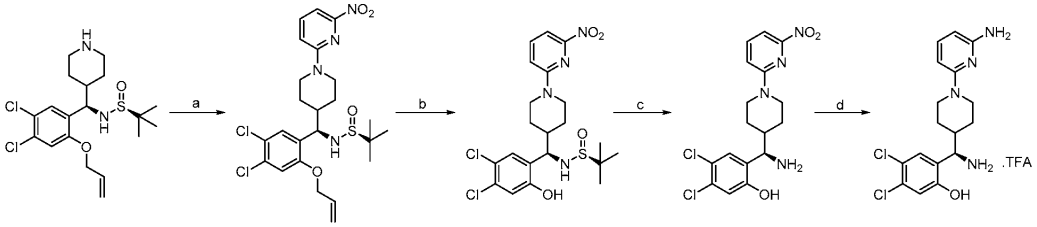
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[2,3-dicloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,13 g, 0,24 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,02 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (18 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso (5 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3- dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón ligero (0,10 g, 66%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 507, 509 (3 : 2), encontrado 507, 509 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-N-[(*R*)-(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-

2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,20 mmol) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 17% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 187 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2,3-dicloro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (37 mg, 38%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), encontrado 363, 365 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,80-4,41 (m, 3H), 4,19 (dd, *J* = 66,7, 13,9 Hz, 1H), 3,79-3,54 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 1H), 2,87-2,44 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,55-1,16 (m, 3H).

Ejemplo 173. Compuesto 146 (ácido trifluoroacético de *(R)*-2-(amino(1-(6-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 146

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y 2-cloro-6-nitropiridina (0,13 g, 0,72 mmol) en DMSO (2 mL) se agregó K_2CO_3 (0,13 g, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó calentar a 80 °C y se agitó por 2 h. La mezcla resultante se diluyó con EA (20 mL) y agua (20 mL). Después de particionada la solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-

2-en-1-iloxi)fenil][1-(6-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,12 g, 46%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_4S$ [M + H]$^+$: 541, 543 (3 : 2), encontrado 541, 543 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(6-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,22 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,56 mg, 0,002 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (16,77 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a temperatura ambiente por 30 min bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con agua (2 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(6-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,11g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{26}Cl_2N_4O_4S$ [M + H]$^+$: 501, 503 (3 : 2), encontrado 501, 503 (3 : 2).

Etapa c:

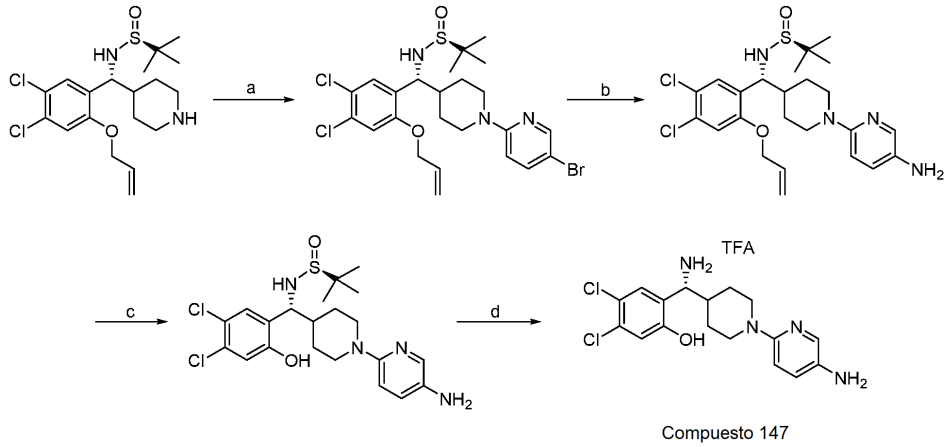
Una solución de *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(6-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,11 g, 0,22 mmol) en HCl (1 mL, 4M) y 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 42% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 2-[(*R*)-amino[1-(6-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol como un aceite amarillo (75 mg, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_3$ [M + H]$^+$: 397, 399 (3 : 2), encontrado 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,37-4,17 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,20 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,38-1,22 (m, 3H).

Etapa d:

A una solución agitada de 2-[(*R*)-amino[1-(6-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol (75 mg, 0,19 mmol) y $SnCl_2$ (0,36 g, 1,89 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó HCl acuoso (12 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, C18; Fase Móvil, ACN en agua (más 0,05% TFA), 5% hasta 80% de gradiente en 50 min; Detector: UV 210 nm para proporcionar el Compuesto 146 (ácido trifluoroacético

de 2-[(*R*)-amino[1-(6-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (35 mg, 50%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$ [M + H]$^+$: 367, 369 (3 : 2), encontrado 367, 369 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,33 (s, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (br, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,19-6,14 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,13 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,18 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,31-1,21 (m, 3H).

Ejemplo 174. Compuesto 147 (ácido trifluoroacético de (*R*)-2-(amino(1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 147

Etapa a:

A una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,36 mmol) y 5-bromo-2-fluoropiridina (94 mg, 0,54 mmol) en ACN (2 mL) se agregó K_2CO_3 (99 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó calentar a 70 °C y se agitó por 3 h a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con EA/PE (1/1) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,15 g, 68%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{30}BrCl_2N_3O_2S$ [M + H]$^+$: 574, 576, 578, (2 : 3 : 1), encontrado 574, 576, 578, (2 : 3 : 1).

Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-

il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,10 mmol) y metil[2-(metilamino)etil]amina (2 mg, 0,02 mmol) y trifluoroacetamida (24 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregaron CuI (4 mg, 0,02 mmol) y Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno por tres veces y se agitó por 12 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (60 mg, 89%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 511, 513 (3 : 2), encontrado 511, 513 (3 : 2).

Etapa c:

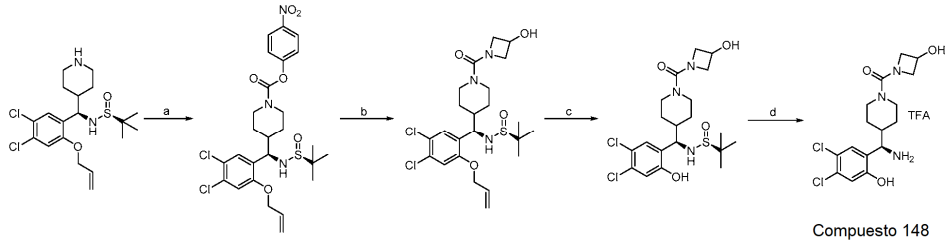
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,12 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,02 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (9 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (3 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (50 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 471, 473 (3 : 2), encontrado 471, 473 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna X select CSHOBD 30 x 150 mm 5µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,25 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y

concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 147 (ácido trifluoroacético de (R)-2-(amino(1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (15 mg, 38% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$ [M + H]$^+$: 367, 369 (3 : 2), encontrado 367, 369 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 11,1-10,9 (m, 1H), 8,30 (s, 3H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,92 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,09-2,89 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -73,48.

Ejemplo 175. Compuesto 148 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-3-ol)



Compuesto 148

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y Et_3N (96 mg, 0,95 mmol) en DCM (3 mL) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,11 g, 0,57 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 80% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo como un sólido amarillo ligero (0,12 g, 43%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_6S$ [M + H]$^+$: 584, 586 (3 : 2), encontrado 584, 586 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,30 g, 0,51 mmol) y azetidin-3-ol (0,11 g, 1,54 mmol) en DMF (4 mL) se agregó K_2CO_3 (0,14 g, 1,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

irradió con radiación de microondas por 30 min a 150 °C. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,19 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 518, 520 (3 : 2), encontrado 518, 520 (3 : 2).

Etapa c:

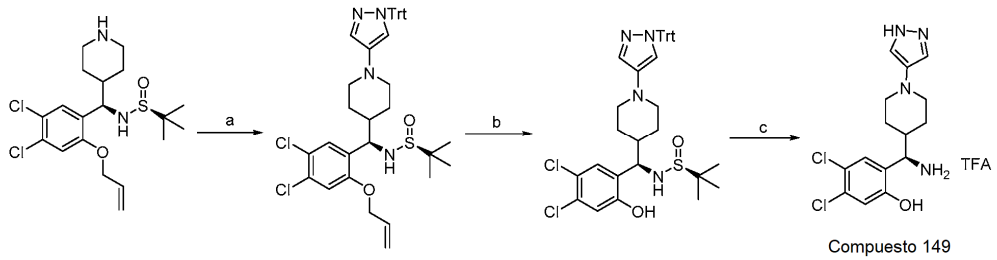
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,19 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (14 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda (50 mg, cruda), la cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 478, 480 (3 : 2), encontrado 478, 480 (3 : 2).

Etapa d:

Una solución de *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,11 mmol) y HCl acuoso (6 *N*, 0,5 mL) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 5,6 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 148 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-3-ol) como un sólido púrpura (5 mg, 10% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), encontrado 374, 376 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,35-4,07 (m, 2H), 4,06-3,55 (m, 5H), 3,32-3,06 (m, 2H), 2,50-

2,40 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,00.

Ejemplo 176. Compuesto 149 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-4-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 149

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,36 mmol) y 4-yodo-1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol (0,19 g, 0,43 mmol) en DMSO (3 mL) se agregaron Cs_2CO_3 (0,35 g, 1,07 mmol), L-prolina (16 mg, 0,14 mmol) y CuI (14 mg, 0,07 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno por tres veces y se agitó por 24 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 65% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (30 mg, 9%): LCMS (ESI) calculado para $C_{41}H_{44}Cl_2N_4O_2S$ [M + H]$^+$: 727, 729 (3 : 2), encontrado 727, 729 (3 : 2).

Etapa b:

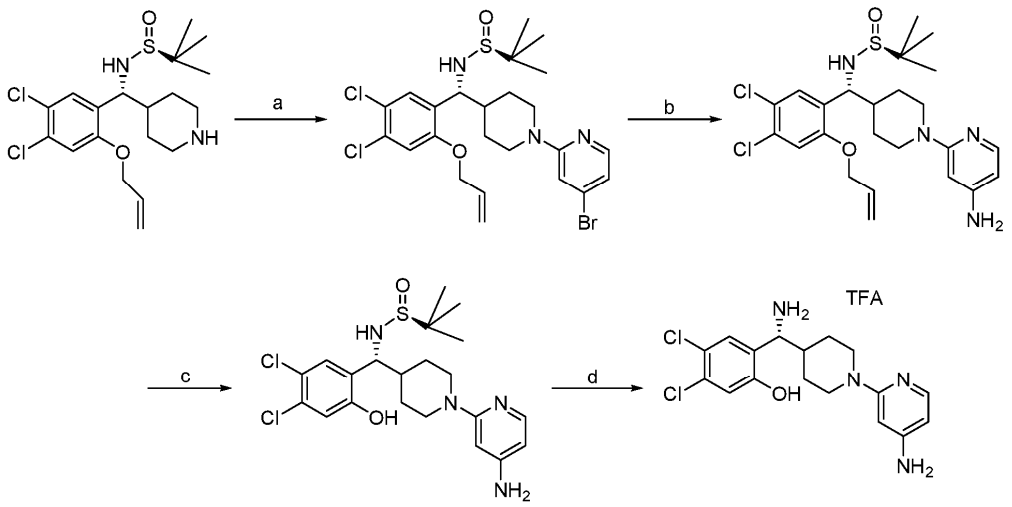
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (30 mg, 0,04 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (3 mg, 0,08 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente y se concentró

bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (30 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_2S$ [M + H]$^+$: 687, 689 (3 : 2), encontrado 687, 689 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (30 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 20% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,28 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 149 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-4-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido amarillo ligero (4,4 mg, 23% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O$ [M + H]$^+$: 341, 343 (3 : 2), encontrado 341, 343 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,69-1,47 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,11.

Ejemplo 177. Compuesto 150 ((ácido trifluoroacético de (*R*)-2-(amino(1-(4-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol)



Compuesto 150

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,20 mmol) y 5-bromo-2-fluoropiridina (0,17 g, 0,96 mmol) en ACN (3 mL) se agregó K_2CO_3 (53 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/2) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (60 mg, 49%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{30}BrCl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 574, 576, 578 (2 : 3 : 1), encontrado 574, 576, 578 (2 : 3 : 1).

Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,10 mmol) y metil[2-(metilamino)etil]amina (1,9 mg, 0,02 mmol) y trifluoroacetamida (24 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregaron CuI (4 mg, 0,02 mmol) y Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó con atmósfera de nitrógeno por tres veces y se agitó por 12 h a 100 °C bajo atmósfera de

nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (60 mg, 89%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{32}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 511, 513, (3 : 2), encontrado 511, 513, (3 : 2).

Etapa c:

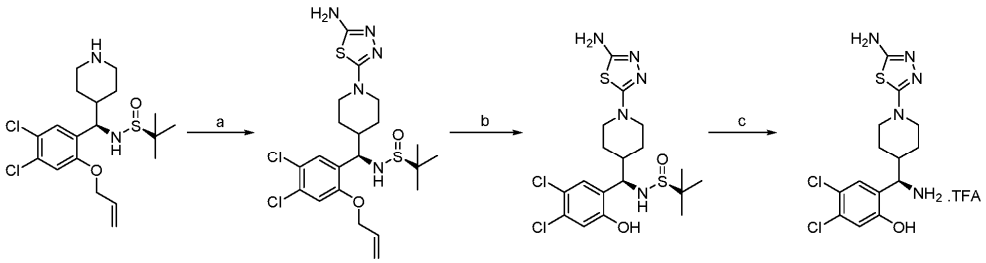
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,12 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,02 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (8,9 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (3 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa con 55% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (50 mg, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 471, 473, (3 : 2), encontrado 471, 473, (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(4-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones Columna: Columna X select CSHOBD 30 x 150 mm 5 µm n; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 23% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,13 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 150 ((ácido trifluoroacético de (R)-2-(amino(1-(4-aminopiridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (20 mg, 37%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$ $[M + H]^+$: 367, 369 (3 : 2), encontrado 367, 369 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,32 (dd, *J* = 7,1,

2,1 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,60-1,30 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,94.

Ejemplo 178. Compuesto 151 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 151

Etapa a:

Una mezcla de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (52 mg, 0,29 mmol) y K_2CO_3 (66 mg, 0,48 mmol) en ACN (3 mL) se agitó por 6 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/2) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,11 g, 71%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2N_5O_2S_2$ [M + H^+]$^+$: 518, 520 (3 : 2), encontrado 518, 520 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,96 (m, 1H), 5,40 (dd, *J* = 21,4, 13,8 Hz, 2H), 4,61-4,65 (m, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,12 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,39-1,20 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

Etapa b:

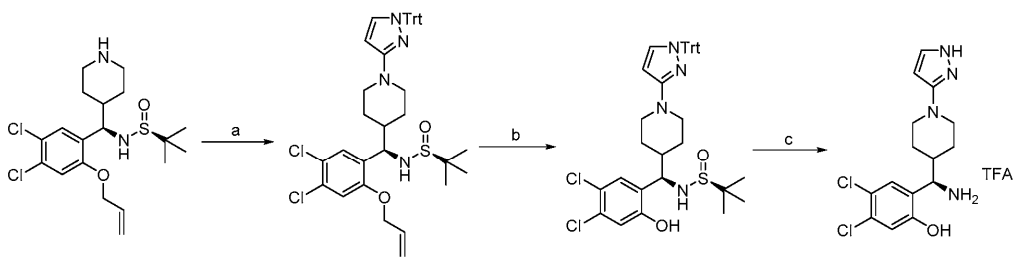
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,21 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (48 mg, 0,04 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda como un sólido marrón, el cual se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}Cl_2N_5O_2S_2$ $[M + H]^+$: 478, 480 (3 : 2), encontrado 478, 480 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, crudo) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna X select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 23% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,48 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 151 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido púrpura (37 mg, 47% total 2 etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}Cl_2N_5OS$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), encontrado 374, 376 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,22-3,01 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,51-1,57 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,09.

Ejemplo 179. Compuesto 154 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-3-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 154

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,25 g, 0,60 mmol) y 3-yodo-1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol (0,31 g, 0,72 mmol) en DMSO (3 mL) se agregaron Cs_2CO_3 (0,58 g, 1,79 mmol), L-prolina (27 mg, 0,24 mmol) y CuI (23 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 24 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 65% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (50 mg, 8%): LCMS (ESI) calculado para $C_{41}H_{44}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 727, 729 (3 : 2), encontrado 727, 729 (3 : 2).

Etapa b:

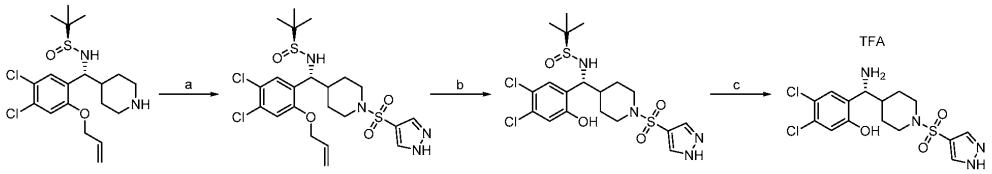
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,07 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0,01 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (50 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{38}H_{40}Cl_2N_4O_2S$ $[M + H]^+$: 687, 689 (3 : 2), encontrado 687, 689 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[1-(trifenilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5

µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 28% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,65 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 154 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-3-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido púrpura (2,4 mg, 8% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O$ [M + H]$^+$: 341, 343 (3 : 2), encontrado 341, 343 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,89 (td, *J* = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,09.

Ejemplo 180. Compuesto 158 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol)



Compuesto 158

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,12 mmol) y Et_3N (24 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 mL) se agregó cloruro de 1*H*-pirazol-4-sulfonilo (20 mg, 0,12 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó por 1 h a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua (más 0,05 TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (70 mg, 85%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{30}Cl_2N_4O_4S_2$ [M + H]$^+$: 549, 551 (3 : 2), encontrado 549, 551 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,11-5,86 (m, 1H), 5,46-5,22 (m, 2H), 4,67-4,07 (m, 3H), 3,85-3,71 (m, 2H), 2,18 (t, *J* =

11,5 Hz, 2H), 2,09 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,61-1,27 (m, 3H), 1,16 (s, 9H).

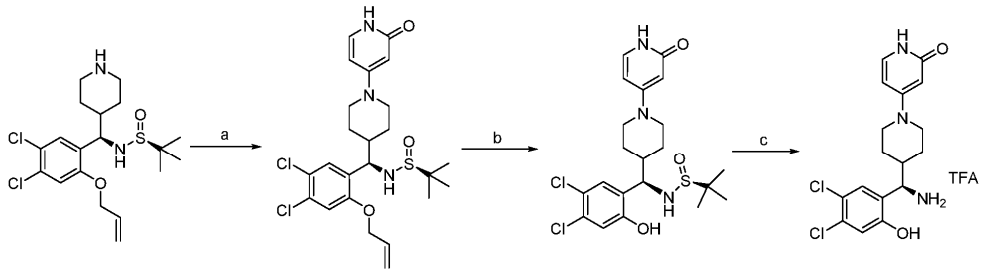
Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, 0,13 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,5 mg, 0,001 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (10 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente bajo nitrógeno, la mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (70 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_4S_2$ $[M + H]^+$: 509, 511 (3 : 2), encontrado 509, 511 (3 : 2).

Etapa c:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 11% B hasta 31% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,68 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 158 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(1*H*-pirazol-4-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido púrpura (49,9 mg, 75% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_3S$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), encontrado 405, 407 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ^1H NMR δ 8,00 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,45-1,28 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,06.

Ejemplo 181. Compuesto 180 (ácido trifluoroacético de 4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona)



Compuesto 180

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,19 mmol) y 4-fluoro-1,2-dihidropiridin-2-ona (32 mg, 0,29 mmol) en ACN (1 mL) se agregó K_2CO_3 (53 mg, 0,38 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 80 °C por 4 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (90 mg, 92%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 512, 514 (3 : 2), encontrado 512, 514 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,46-6,31 (m, 1H), 6,13-5,93 (m, 2H), 5,48-5,28 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,38-4,30 (m, 2H), 4,08-3,88 (m, 2H), 3,08-2,80 (m, 2H), 2,31-2,02 (m, 2H), 1,60-1,42 (m, 1H), 1,42-1,24 (m, 2H), 1,17 (s, 9H).

Etapa b:

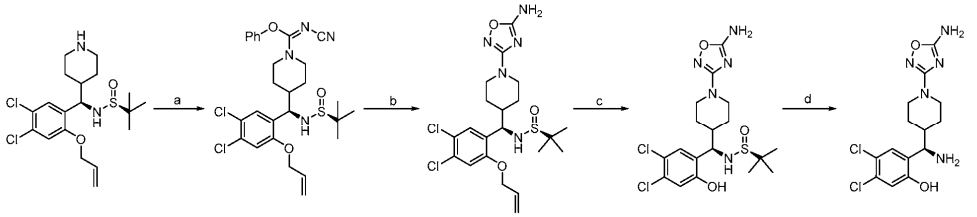
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,18 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (13 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (90 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 472, 474 (3 : 2), encontrado 472, 474 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-oxo-

1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna X select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 28% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,42 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 180 (ácido trifluoroacético de 4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona) como un jarabe verde ligero (46 mg, 55% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 368, 370 (3 : 2), encontrado 368, 370 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51-7,41 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,17-2,89 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,12.

Ejemplo 182. Compuesto 183 ((2-[(*R*)-amino[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol))



Compuesto 183

Etapa a:

A una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,72 mmol) en ACN (2 mL) se agregó ciano(difenoximetiliden)amina (0,34 g, 1,43 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 3 h a 70 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con EA/PE (2/1) para proporcionar (*N*-ciano-4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboximidato de fenilo) como un sólido blancuzco (70 mg, 17%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3S$ $[M + H]^+$: 563, 565 (3 : 2),

encontrado 563, 565 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución de (*N*-ciano-4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboximidato de fenilo) (65 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se agregaron $NH_2OH·HCl$ (48 mg, 0,69 mmol) y DIEA (0,15 g, 1,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con DCM/MeOH (20/1) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (19 mg, 36%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ $[M + H]^+$: 502, 504 (3 : 2), encontrado 502, 504 (3 : 2).

Etapa c:

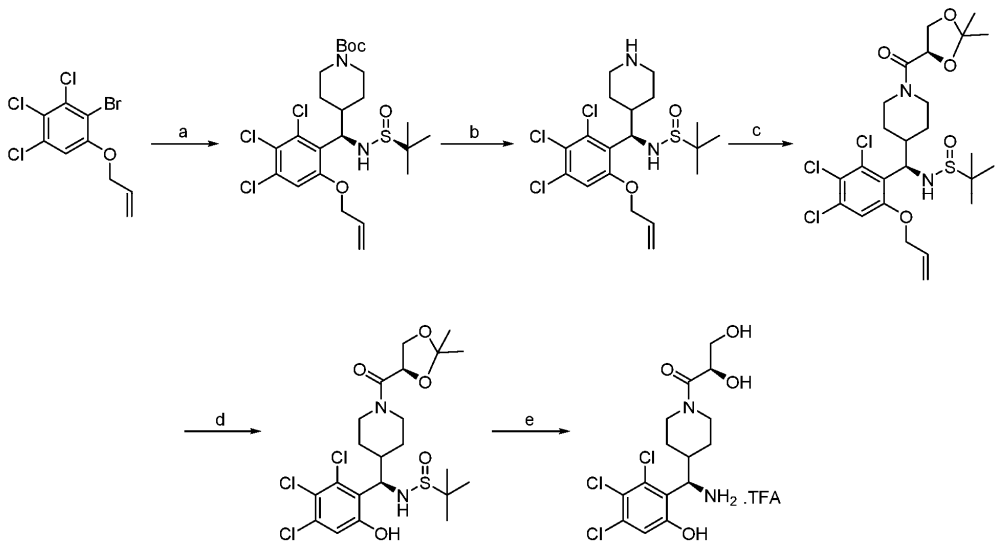
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (15 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2N_5O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2), encontrado 462, 464 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-4-il](4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,8 mL) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a 0 °C por 30 min. La solución se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El

residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 50% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 183 (2-[(*R*)-amino[1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol) como un sólido blancuzco (9,8 mg, 16% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}Cl_2N_5O_2$ $[M + H]^+$: 358, 360 (3 : 2), encontrado 358, 360 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,82 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,75 (td, *J* = 12,6, 3,0 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,45-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 183. Compuesto 188 (ácido trifluoroacético de (*R*)-1-(4-((*R*)-amino(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 188

Etapa a:

A una mezcla agitada de 2-bromo-3,4,5-tricloro-1-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Intermediario 9, Ejemplo 9) (0,35 g, 1,11 mmol) en THF (10 mL) se agregó *n*-BuLi (0,26 mL 1,65 mmol, 2,50 M en hexano) por goteo a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 0,5 h a -65 °C, una solución de 4-([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,53 g, 1,66

mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo durante 10 min a -65 °C. La mezcla de reacción se agitó por 0,5 h adicional a -65 °C. La mezcla resultante se apagó con agua (50 mL) a -65 °C y se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5:1) para proporcionar 4-[(*R*)-[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino][2,3,4-tricloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,25 g, 37%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{35}Cl_3N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 553, 555, 557 (3 : 3 : 1), encontrado 553, 555, 557 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,98 (s, 1H), 6,12-5,95 (m, 1H), 5,47-5,40 (m, 2H), 4,76 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,65-4,56 (m, 2H), 4,48-4,41 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,26-4,01 (m, 2H), 2,76-2,46 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,40-1,12 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,05 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino][2,3,4-tricloro-6-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,45 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (1 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C, y después se extrajo con EA (5 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(aliloxi)-2,3,4-triclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,14 g, 62%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{27}Cl_3N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 453, 455, 457 (3 : 3 : 1), encontrado 453, 455, 457 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (s, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 5,48-5,39 (m, 2H), 5,18-4,99 (m, 1H), 4,82 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,74-4,55 (m, 2H), 3,59 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,03-2,79 (m, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 1H), 1,72-1,41 (m, 3H), 1,09 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de HATU (0,20 g, 0,53 mmol) y ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (77 mg, 0,53 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(aliloxi)-2,3,4-triclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

(0,12 g, 0,26 mmol) y Et_3N (54 mg, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la solución resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua con 20 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(aliloxi)-2,3,4-triclorofenil)(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (44 mg, 28%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{35}Cl_3N_2O_5S$ [M + H]$^+$: 581, 583, 585 (3 : 3 : 1), encontrado 581, 583, 585 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (s, 1H), 6,14-5,93 (m, 1H), 5,54-5,32 (m, 2H), 4,83-4,34 (m, 4H), 3,97-3,48 (m, 4H), 3,18-2,90 (m, 2H), 2,70-2,49 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,50-1,20 (m, 9H), 1,03 (s, 9H).

Etapa d:

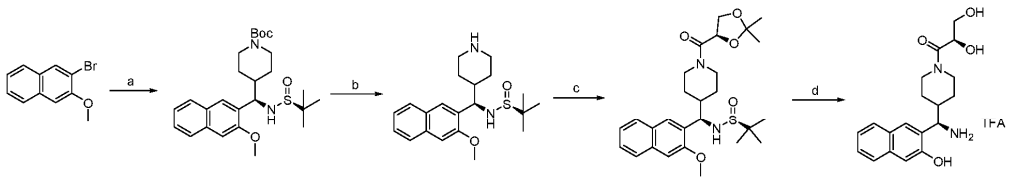
A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(6-(aliloxi)-2,3,4-triclorofenil)(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (40 mg, 0,07 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,007 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (6 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (0,5 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida cruda. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{31}Cl_3N_2O_5S$ [M + H]$^+$: 541, 543 (1 : 1), encontrado 541, 543 (1 : 1).

Etapa e:

Una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (cruda) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 3 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 23% B en 7 min; Detector: UV

220/254 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 188 (ácido trifluoroacético de (*R*)-1-(4-((*R*)-amino(2,3,4-tricloro-6-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (11,9 mg, 30% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{19}Cl_3N_2O_4$ [M + H]$^+$: 397, 399, 401 (3 : 3 : 1), encontrado 397, 399, 401 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (s, 1H), 4,73-4,49 (m, 3H), 4,18 (dd, *J* = 65,2, 13,9 Hz, 1H), 3,79-3,50 (m, 2H), 3,20-2,91 (m, 1H), 2,75-2,48 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,54-1,27 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,95.

Ejemplo 184. Compuesto 189 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(3-hidroxinaftalen-2-il)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 189

Etapa a:

A una solución agitada de 2-bromo-3-metoxinaftaleno (0,30 g, 1,3 mmol) en THF (5 mL) se agregó *n*-BuLi (0,61 mL, 1,5 mmol, 2,5 M en hexanos) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una solución de 4-([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 1 mmol) en THF (2 mL) por goteo durante 5 min a -78 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 h adicionales de -78 °C a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar 4-[(*R*)-(3-metoxinaftalen-2-il)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un sólido blancuzco (0,50 g, 83%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 475, encontrado 475; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 4,08-3,95

(m, 4H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,77-2,49 (m, 2H), 2,20-1,98 (m, 1H), 1,83-1,59 (m, 1H), 1,51-1,28 (m, 11H), 1,26 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-(3-metoxinaftalen-2-il)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,30 g, 0,60 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-metoxinaftalen-2-il)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,25 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 375, encontrado 375.

Etapa c:

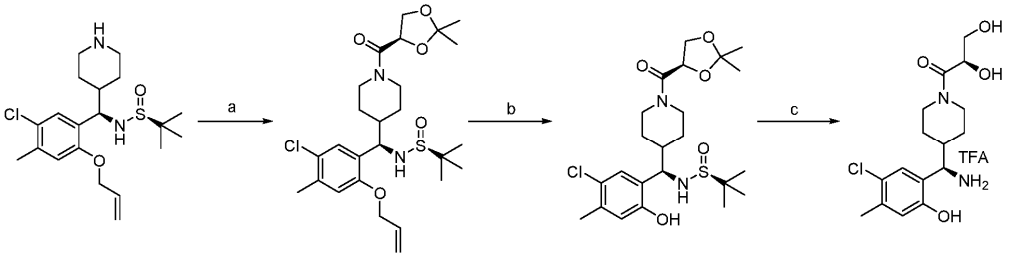
A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,15 g, 1,00 mmol) y HATU (0,51 g, 1,30 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-metoxinaftalen-2-il)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,25 g, 0,70 mmol) y Et_3N (0,20 g, 2,00 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](3-metoxinaftalen-2-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,13 g, 38%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{38}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 503, encontrado 503; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60-7,44 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,76-4,61 (m, 1H), 4,53-4,28 (m, 2H), 4,26-4,04 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95-3,48 (m, 1H), 3,19-2,82 (m, 1H), 2,69-2,44 (m, 1H), 2,40-2,12 (m, 2H), 1,45-1,23 (m, 9H), 1,12 (d, *J* = 13,4 Hz, 9H).

Etapa d:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](3-metoxinaftalen-2-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,16 g,

0,30 mmol) en DCM (3 mL) se agregó BBr_3 (0,39 g, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (3 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 8% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,38 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 189 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(3-hidroxinaftalen-2-il)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido amarillo ligero (29 mg, 21%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_4$ [M + H]$^+$: 345, encontrado 345; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,75 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,72-4,43 (m, 2H), 4,35-3,96 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,09 (dt, *J* = 60,5, 13,3 Hz, 1H), 2,82-2,49 (m, 2H), 2,10 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,54-1,06 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.

Ejemplo 185. Compuesto 190 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 190

Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (38 mg, 0,26 mmol) y HATU (0,10 g, 0,26 mmol) en DMF (1 mL) se agregaron una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, 0,18 mmol) en DMF (1 mL) y Et_3N (35 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (40 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-5-cloro-4-metilfenil)(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,12 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 1), encontrado 527, 529 (3 : 1).

Etapa b:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-5-cloro-4-metilfenil)(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,23 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (52 mg, 0,05 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (17 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (3 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite marrón (0,12 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{35}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 1), encontrado 487, 489 (3 : 1).

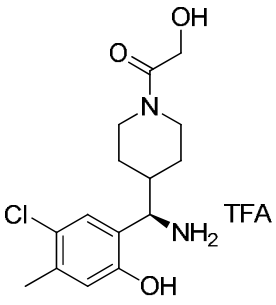
Etapa c:

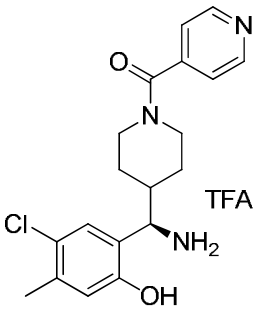
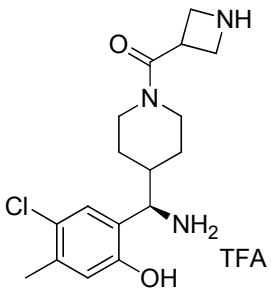
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, crudo) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones Columna: Columna X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 20% B en 7 min; Detector UV 220 nm; Tiempo de retención: 5,62 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 190 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (27 mg, 22% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 1), encontrado 343, 345 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,73-4,38 (m, 2H), 4,37-3,90 (m, 2H), 3,87-

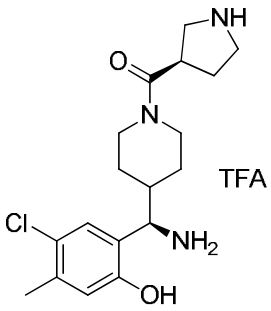
3,47 (m, 2H), 3,22-2,93 (m, 1H), 2,66 (dt, *J* = 45,2, 12,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,51-1,08 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,08.

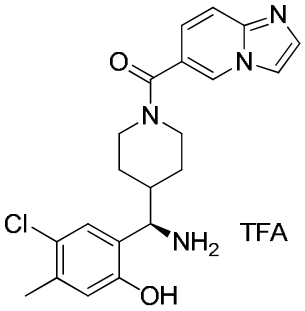
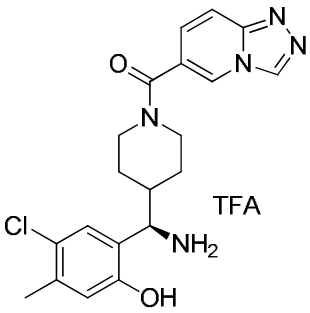
Los compuestos en la Tabla 1c abajo se prepararon en forma análoga a aquella descrita para el Compuesto 190, partiendo de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y los ácidos correspondientes, los cuales se prepararon como se describe en el presente documento, los cuales fueron disponibles a partir de fuentes comerciales.

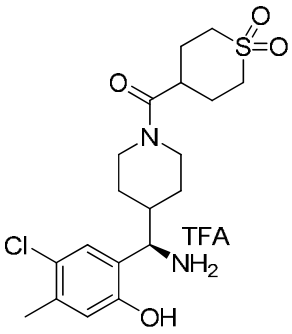
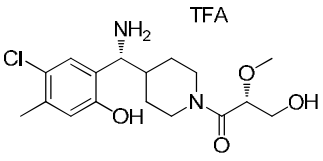
Tabla 1c

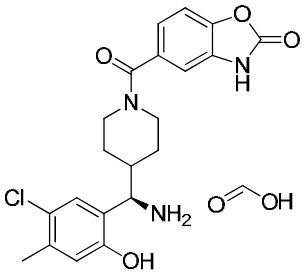
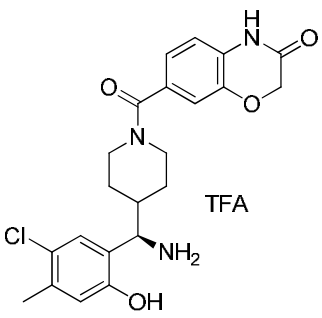
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
233		ácido trifluoroacético de (*R*)-1-(4-(amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil)piperidin-1-il)-2-hidroxietan-1-ona	[M + H]$^+$: 313, 315 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 55,8, 13,5 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 14,5, 10,0 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 59,0, 13,8 Hz, 1H), 3,01 (dt, *J* = 47,6, 13,0 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 46,0, 12,7 Hz, 1H), 2,42-2,28 (m, 4H), 2,00 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,44-1,07 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,09.

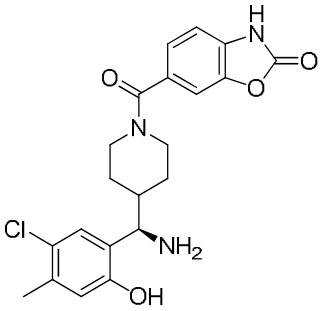
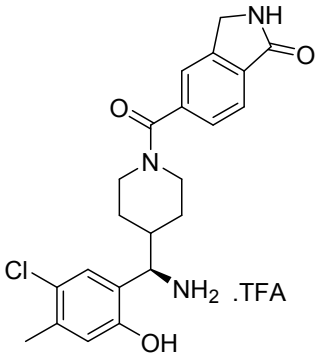
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
234		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(piridin-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4-cloro-5-metilfenol	[M + H]$^+$: 360, 362 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95-8,60 (m, 2H), 7,84-7,51 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 57,3, 13,6 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,73-3,44 (m, 1H), 3,27-3,01 (m, 1H), 2,88 (dt, *J* = 46,8, 13,0 Hz, 1H), 2,53-2,35 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 13,8 Hz, 3H), 2,18-1,84 (m, 1H), 1,57-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -77,01.
235		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(azetidin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4-cloro-5-metilfenol	[M + H]$^+$: 338, 340 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,58 (dd, *J* = 53,8, 13,6 Hz, 1H), 4,35-4,18 (m, 4H), 4,18-3,91 (m, 2H), 3,65 (dd, *J* = 58,8, 13,9

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			Hz, 1H), 3,21-2,92 (m, 1H), 2,69 (dt, *J* = 48,3, 12,8 Hz, 1H), 2,45-2,28 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,51-0,95 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,32.
237		ácido trifluoroacético de (4-((*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil)piperidin-1-il)((*R*)-pirrolidin-3-il)metanona	[M + H]$^+$: 352, 354 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 59,2, 13,4 Hz, 1H), 4,24-3,95 (m, 2H), 3,74-3,53 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,26-3,04 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 1H), 1,36-1,04 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,46.

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
238		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino(1-[imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carbonil]piperidin-4-il)metil]-4-cloro-5-metilfenol	[M + H]$^+$: 399, 401 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,06-7,87 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,75-4,46 (m, 1H), 4,25-4,01 (m, 1H), 4,01-3,57 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,16-2,72 (m, 1H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,22-1,73 (m, 1H), 1,64-1,22 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,25.
242		ácido trifluoroacético de (*R*)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il(4-(amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil)piperidin-1-il)metanona	[M + H]$^+$: 400, 402 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,01-3,62 (s, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,20-

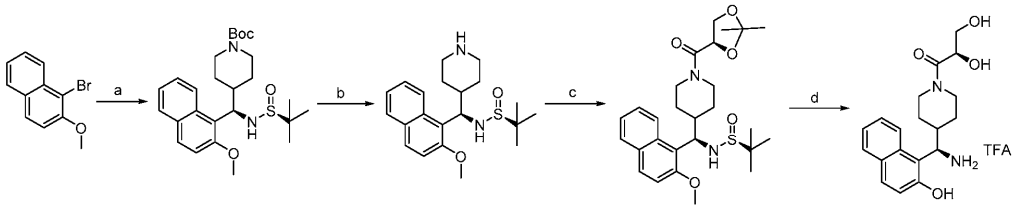
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,75 (m, 2H), 2,62-2,36 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,59-1,21 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,45.
247		ácido trifluoroacético de (*R*)-(4-(amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil)piperidin-1-il)(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metanona	[M + H]$^+$: 415, 417 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,58 (dd, *J* = 53,3, 13,5 Hz, 1H), 4,27-3,91 (m, 2H), 3,21-2,99 (m, 6H), 2,79-2,45 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 4H), 2,27-2,10 (m, 5H), 1,48-1,05 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,16.
250		ácido trifluoroacético de (*2R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-3-hidroxi-2-metoxipropan-1-ona	[M + H]$^+$: 357, 359 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,72-4,46 (m, 1H), 4,46-4,17 (m, 2H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,80-3,59 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,18-

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,95 (m, 1H), 2,78-2,54 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 4H), 2,10-1,91 (m, 1H), 1,51-0,97 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,16.
258		ácido fórmico de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3*H*-1,3-benzoxazol-2-ona	[M + H]$^+$: 416, 418 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,36-7,22 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 57,9 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 51,6 Hz, 1H), 3,28-2,54 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17-1,83 (m, 1H), 1,56-1,33 (m, 3H).
265		ácido trifluoroacético de 7-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-2,4-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona	[M + H]$^+$: 430, 432 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 7,08-6,91 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,79-4,38 (m, 3H), 4,14 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,07-3,68 (m,

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1H), 3,26-2,65 (m, 2H), 2,55-2,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,63-1,07 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,05.
271		6-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3*H*-1,3-benzoxazol-2-ona	[M + H]$^+$: 416, 418 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,71-4,47 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,07-2,78 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,51-1,23 (m, 3H).
324		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-2,3-dihidroisoindol-1-ona	[M + H]$^+$: 414, 416 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,82-4,60 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,84 - 3,58 (m, 1H), 3,24-2,70 (m, 2H), 2,50-

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,22 (m, 4H), 2,19-1,80 (m, 1H), 1,54-1,11 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,32.

Ejemplo 186. Compuesto 191 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2-hidroxinaftalen-1-il)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 191

Etapa a:

A una mezcla agitada de 1-bromo-2-metoxinaftaleno (0,35 g, 1,50 mmol) en THF (5 mL) se agregó *n*-BuLi (0,71 mL, 1,80 mmol, 2,5 M en hexanos) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó por 30 min a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se agregó una solución de 4-([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 1,10 mmol) en THF (2 mL) por goteo durante 5 min a -78 °C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h adicional. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[(*R*)-(2-metoxinaftalen-1-il)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,30 g, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 475, encontrado 475; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84-7,79 (m,

2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,30-4,16 (m, 1H), 4,05-3,89 (m, 4H), 2,78-2,63 (m, 1H), 2,52-2,36 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 3,9 Hz, 12H), 0,97 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-(2-metoxinaftalen-1-il)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,20 g, 0,42 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(2-metoxinaftalen-1-il)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,2 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 375, encontrado 375; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12-8,04 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,56-2,29 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,50-1,26 (m, 2H), 0,98 (s, 9H).

Etapa c:

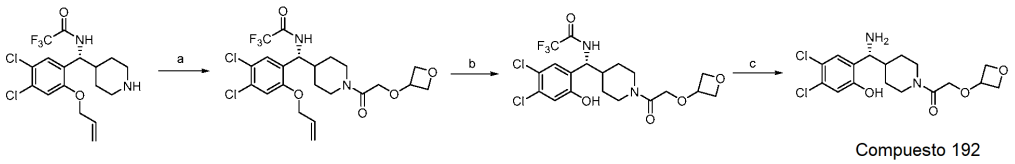
A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (78 mg, 0,50 mmol) y HATU (0,30 g, 0,80 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-(2-metoxinaftalen-1-il)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,50 mmol) y Et_3N (0,16 g, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 57% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](2-metoxinaftalen-1-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,16 g, 47 %): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{38}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 503, encontrado 503; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-7,90

(m, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,44-7,30 (m, 1H), 4,98-4,83 (m, 1H), 4,82-4,46 (m, 2H), 4,45-4,29 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 3H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,89-3,49 (m, 1H), 3,20-2,98 (m, 1H), 2,68-2,29 (m, 2H), 1,60-1,22 (m, 9H), 1,01 (d, *J* = 3,6 Hz, 9H).

Etapa d:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](2-metoxinaftalen-1-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,16 g, 0,31 mmol) en DCM (3 mL) se agregó BBr_3 (0,18 g, 1,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 8% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 4,70 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 191 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2-hidroxinaftalen-1-il)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido amarillo ligero (38 mg, 25%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_4$ [M + H]$^+$: 345, encontrado 345; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,71 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,57-4,39 (m, 1H), 4,13 (dd, *J* = 115,7, 13,8 Hz, 1H), 3,81-3,52 (m, 2H), 3,05 (dt, *J* = 82,6, 13,2 Hz, 1H), 2,86-2,43 (m, 2H), 2,25-2,07 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 1H), 1,40-1,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,97.

Ejemplo 187. Compuesto 192 (1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-(oxetan-3-iloxi)etan-1-ona)



Compuesto 192

Etapa a:

A una solución agitada de 2-(oxetan-3-iloxi)acetato de litio (0,26 g, 1,85 mmol) y HATU (0,70 g, 1,85 mmol) en DMF (4 mL) se agregó *N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermediario 38,

Ejemplo 38) (0,38 g, 0,92 mmol) y Et_3N (0,28 g, 2,77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[2-(oxetan-3-iloxi)acetil]piperidin-4-il])metil]-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido amarillo ligero (0,20 g, 37% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5$ $[M + H]^+$: 525, 527 (3 : 2), encontrado 525, 527 (3 : 2).

Etapa b:

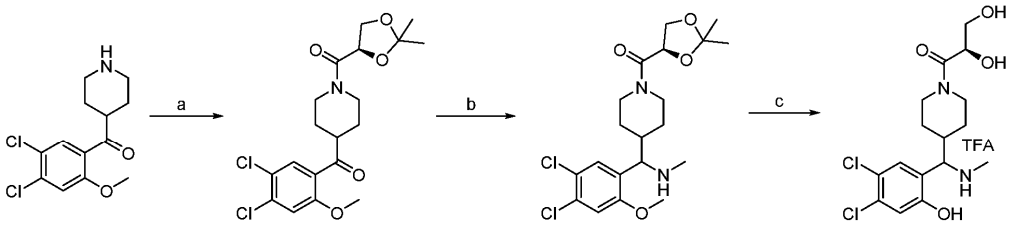
A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[2-(oxetan-3-iloxi)acetil]piperidin-4-il])metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,20 g, 0,38 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4,4 mg, 0,004 mmol) en THF(3 mL) se agregó $NaBH_4$ (29 mg, 0,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH4Cl acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[2-(oxetan-3-iloxi)acetil]piperidin-4-il])metil]-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido marrón (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{21}Cl_2F_3N_2O_5$ $[M + H]^+$: 485, 487 (3 : 2), encontrado 485, 487 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[2-(oxetan-3-iloxi)acetil]piperidin-4-il])metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (0,20 g, 0,41 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó KOH (35 mg, 0,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 7 con HCl acuoso (1 *N*). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 24% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,35 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 192 (1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-(oxetan-3-iloxi)etan-1-ona) como un sólido blancuzco (45 mg, 30% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 : 2), encontrado 389, 391 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,81-4,70 (m, 2H), 4,70-4,41 (m, 4H),

4,30-4,12 (m, 2H), 3,92-3,72 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 1H), 2,71-2,43 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,42-1,05 (m, 2H).

Ejemplo 188. Compuesto 196 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 196

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,61 g, 4,17 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron EDCI (1,00 g, 5,22 mmol) y HOBt (0,70 g, 5,18 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se agregaron 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)piperidina (Ejemplo 3, etapa a) (1,00 g, 3,47 mmol) y Et_3N (1,05 g, 10,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 30% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidina como un aceite amarillo (0,68 g, 34%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{23}Cl_2NO_5$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), encontrado 416, 418 (3 : 2);

Etapa b:

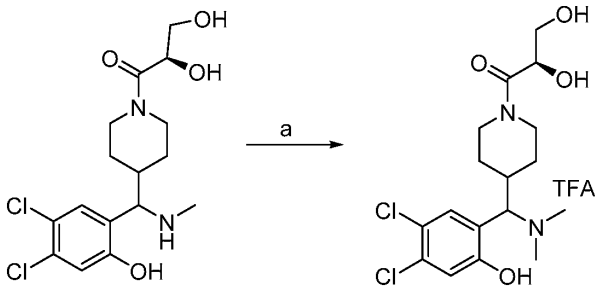
A una mezcla agitada de 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidina (0,46 g, 1,10 mmol) y clorhidrato de metanamina (0,37 g, 5,52 mmol) en THF (20 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (1,00 g, 5,52 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 12 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, $NaBH_4$ (8 mg, 0,22 mmol) se agregó a la mezcla anterior a

temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con H_2O (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar [(4,5-dicloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil](metil)amina como un sólido amarillo (0,39 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), encontrado 431, 433 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de [(4,5-dicloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil](metil)amina (0,39 g, 0,90 mmol) en DCM (4 mL) se agregó BBr_3 (1 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con MeOH (2 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,92 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 196 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (0,14 g, 30%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,71-4,31 (m, 2H), 4,31-4,03 (m, 2H), 3,85-3,51 (m, 2H), 3,25-2,98 (m, 1H), 2,84-2,36 (m, 5H), 2,05 (s, 1H), 1,54-1,01 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,19.

Ejemplo 189. Compuesto 193 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(dimetilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)

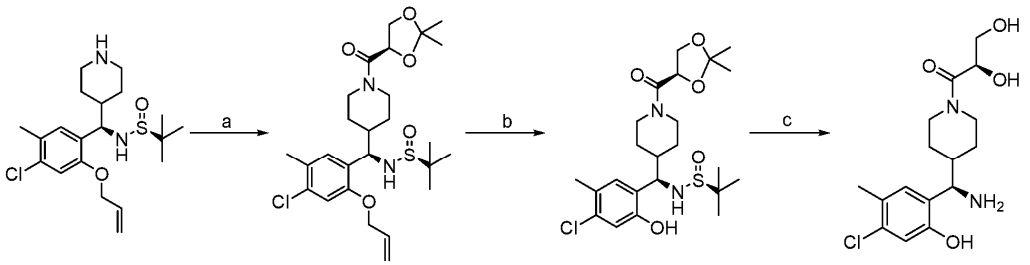


Compuesto 193

Etapa a:

A una mezcla agitada de (2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona (base libre del Compuesto 196, Ejemplo 188) (50 mg, 0,13 mmol), HOAc (35 mg, 0,42 mmol) y HCHO (6 mg, 0,22 mmol) en MeOH (1 mL) se agregó $NaBH_3CN$ (27 mg, 0,42 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (5 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5 % B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,85 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 193 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(dimetilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (29 mg, 43%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), encontrado 391, 393 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,82-4,36 (m, 3H), 4,33-4,06 (m, 1H), 3,78-3,53 (m, 2H), 3,28-3,03 (m, 1H), 2,98-2,60 (m, 8H), 2,11-1,80 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,40-1,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,67.

Ejemplo 190. Compuesto 198 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4-cloro-2-hidroxi-5-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 198

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (50 mg, 0,34 mmol) y HATU (151 mg, 0,40 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron Et_3N (53 mg, 0,53 mmol) y *N*-[(*R*)-[4-cloro-5-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2,2-dimetilpropanamida (0,10 g, 0,26 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 12 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(*R*)-[4-cloro-5-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2,2-dimetilpropanamida como un aceite amarillo ligero (180 mg, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 1), encontrado 527, 529 (3 : 1).

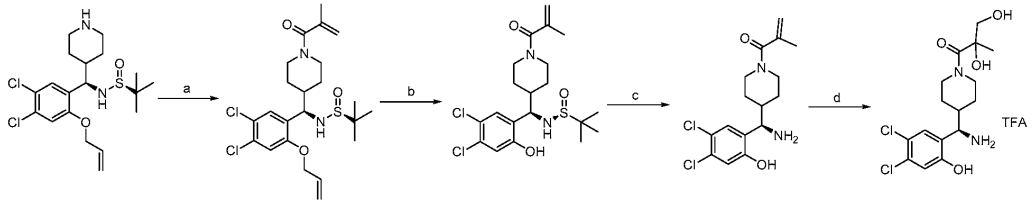
Etapa b:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[4-cloro-5-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2,2-dimetilpropanamida (180 mg, crudo) y $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0,01 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (27 mg, 0,71 mmol) en tres porciones bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (3 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2-hidroxi-5-metilfenil)(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite marrón (0,12 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 1), encontrado 527, 529 (3 : 1).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(4-cloro-2-hidroxi-5-metilfenil)(1-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, cruda) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: Agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 11% B hasta 26% B en 9 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,1 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 198 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4-cloro-2-hidroxi-5-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (26,1 mg, 31% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}ClN_2O_4$ [M + H]$^+$: 343, 345 (3 : 1), encontrado 343, 345 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,98 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,67-4,40 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 48,1, 13,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 7,9, 3,6 Hz, 1H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,73-2,50 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,53-1,40 (m, 1H), 1,33-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 191. Compuesto 201 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxi-2-metilpropan-1-ona)



Compuesto 201

Etapa a:

A una solución agitada de ácido 2-metilprop-2-enoico (92 mg, 1,07 mmol) y HATU (0,41 g, 1,07 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,72 mmol) y Et_3N (0,14 g, 1,43 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se apagó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-metilprop-2-enoil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un semi-sólido blancuzco (0,30 g, 86%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 2), encontrado 487, 489 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,11-5,97 (m, 1H), 5,48-5,32 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,72-4,24 (m, 3H), 4,18-3,92 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 1H), 2,72-2,49 (m, 1H), 2,26-2,01 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,52-1,39 (m, 3H), 1,25-1,12 (m, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-metilprop-2-enoil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,62 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,01 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (47 mg, 1,23 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-metilprop-2-enoil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (0,24 g, 87%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ $[M + H]^+$ 447, 449 (3 : 2), encontrado 447, 449 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,64-4,28 (m, 2H), 4,16-3,88 (m, 2H), 3,18-2,95 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,33-1,19 (m, 1H), 1,14 (s, 9H).

Etapa c:

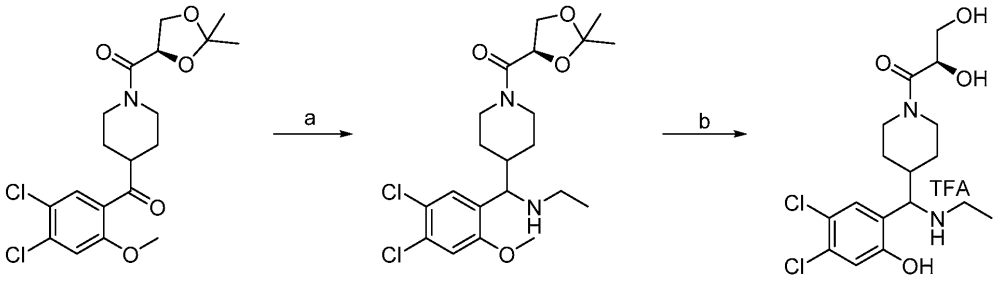
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-metilprop-2-enoil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona como un aceite amarillo ligero (0,15 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 2),

encontrado 343, 345 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,72-4,40 (m, 1H), 4,23-3,94 (m, 2H), 3,25-2,98 (m, 1H), 2,88-2,52 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,47-1,28 (m, 3H).

Etapa d:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-metilprop-2-enoil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,34 mmol) y ácido cítrico (48 mg, 0,25 mmol) en *t*-BuOH (1 mL) y agua (1 mL) se agregaron $K_2OsO_2(OH)_4$ (31 mg, 0,08 mmol) y NMO (47 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 20% de ACN en agua (más 0,05% TFA). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 12% B hasta 23% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención 6,38 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 201 (ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxi-2-metilpropan-1-ona) como un sólido blancuzco (55 mg, 25% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,75-4,50 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,07-2,54 (m, 2H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 1H), 1,51-1,09 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.

Ejemplo 192. Compuesto 202 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(etilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 202

Etapa a:

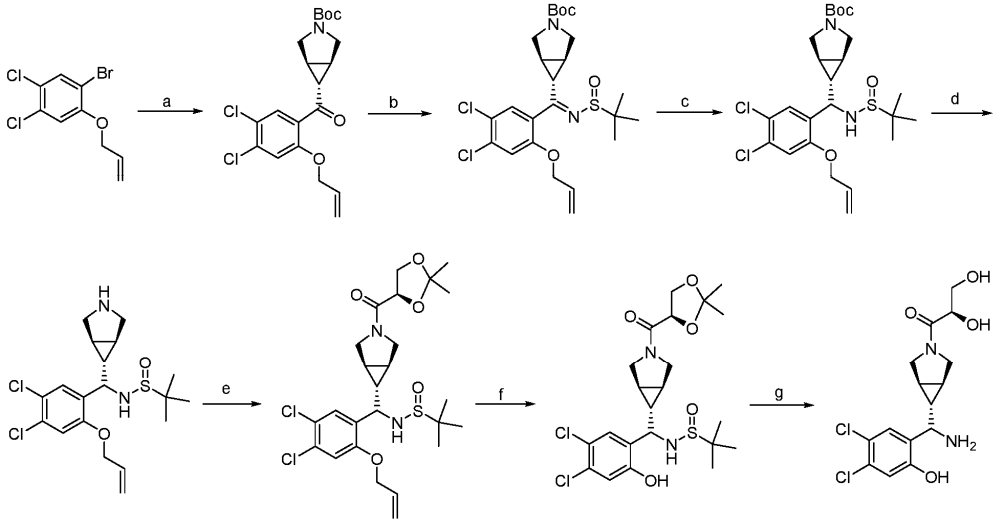
A una mezcla agitada de 4-(4,5-dicloro-2-metoxibenzoil)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidina (Ejemplo 188, etapa a) (0,22 g, 0,53 mmol) y clorhidrato de etanamina (0,22 g, 2,64 mmol) en THF (10 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,60 g, 2,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, $NaBH_4$ (34 mg, 0,11 mmol) se agregó a la mezcla anterior a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con H_2O (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar [(4,5-dicloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil](etil)amina como un sólido amarillo (0,23 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 445, 447 (3 : 2), encontrado 445, 447 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de [(4,5-dicloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil](etil)amina (0,23 g, 0,52 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (0,5 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con MeOH (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,57 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida

para proporcionar el Compuesto 202 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(etilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (56 mg, 21%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 391, 393 (3 : 2), encontrado 391, 393 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,73-4,42 (m, 2H), 4,31-4,02 (m, 2H), 3,66 (d, *J* = 19,9 Hz, 2H), 3,08 (dt, *J* = 45,1, 12,8 Hz, 1H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,66 (dt, *J* = 44,7, 12,8 Hz, 1H), 2,56-2,23 (m, 1H), 2,18-1,95 (m, 1H), 1,54-1,07 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,24.

Ejemplo 193. Compuesto 212 ((2*R*)-1-[(1*R*,5*S*,6*R*)-6-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 212

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (1,12 g, 4,14 mmol) en THF (5 mL) se agregó *i*-PrMgCl·LiCl (3,98 mL, 5,18 mmol, 1,3 M en THF) por goteo a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C por 30 min. Después una solución de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,28 g, 1,04 mmol) en THF (2 mL) se agregó por goteo en durante 0,5 h a -10 °C. La reacción se agitó a -10 °C por 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[4,5-dicloro-2-(prop-2-

en-1-iloxi)benzoil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,19 g, 40%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 412, 414 (3 : 2), encontrado 412, 414 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,14-5,96 (m, 1H), 5,56-5,35 (m, 2H), 4,66-4,57 (m, 2H), 3,75-3,54 (m, 3H), 3,54-3,39 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,19 g, 0,46 mmol) y *terc*-butansulfinamida (84 mg, 0,69 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,42 g, 1,84 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 70 °C por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 515, 517 (3 : 2), encontrado 515, 517 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato de *terc-butilo* (0,20 g, 0,39 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (29 mg, 0,78 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y se diluyó con EA (20 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,18 g, 90%), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 517, 519 (3 : 2), encontrado 517, 519 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de (1*R*,5*S*,6*R*)-6-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexano-3-carboxilato de *terc-butilo* (0,18 g, 0,35 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 mL) y se neutralizó a pH 7 con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La solución resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-6-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,18 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 417, 419, (3 : 2), encontrado 417, 419, (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de ácido (*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,13 g, 0,86 mmol) y HATU (0,33 g, 0,86 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron *N*-[[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-6-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,18 g, 0,43 mmol) y Et_3N (0,13 g, 1,29 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 56% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-6-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,14 g, 56% total cuatro etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 545, 547, (3 : 2), encontrado 545, 547 (3 : 2).

Etapa f:

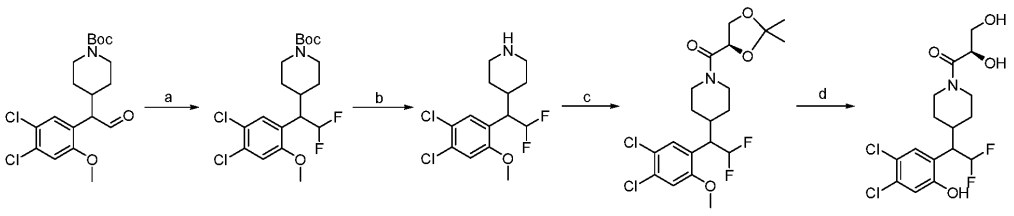
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-6-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,14 g, 0,26 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0,003 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (19 mg, 0,51 mmol) a

temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-6-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite marrón (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$ 505, 507 (3 : 2), encontrado 505, 507 (3 : 2).

Etapa g:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(1*R*,5*S*,6*R*)-3-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-6-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (30 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (20 mL) y HCl (1 *N*, 20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con HCl acuoso (1 *N*, 2 x 20 mL). Las capas acuosas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 20% B en 8 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,55 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 212 ((2*R*)-1-[(1*R*,5*S*,6*R*)-6-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[*3.1.0*]hexan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (3 mg, 16%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H - 17]^+$: 344, 346 (3 : 2), encontrado 344, 346 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,40 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,40-4,12 (m, 1H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,85-3,58 (m, 3H), 3,56-3,38 (m, 2H), 2,01-1,68 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 1H).

Ejemplo 194. Compuesto 214 ((2*R*)-1-[4-[1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-2,2-difluoroetil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 214

Etapa a:

A una solución agitada de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2-oxoetil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (Intermediario 49, Ejemplo 49) (0,30 g, 0,75 mmol) en DCM (3 mL) se agregó DAST (0,72 g, 4,47 mmol) por goteo a -70 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2,2-difluoroetil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,22 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2F_2NO_3$ $[M + H]^+$: 424, 426 (3 : 2), encontrado 424, 426 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2,2-difluoroetil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,22 g, 0,52 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{17}Cl_2F_2NO$ $[M + H]^+$: 324, 326 (3 : 2), encontrado 324, 326 (3 : 2).

Etapa c:

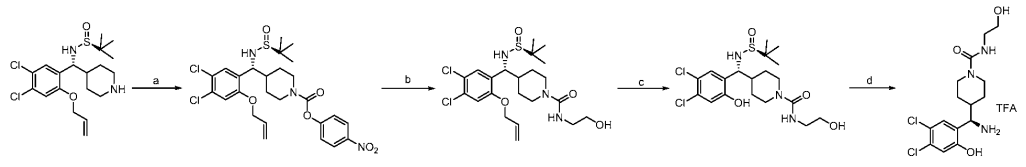
A una solución agitada de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2,2-difluoroetil]piperidina (0,17 g, 0,52 mmol) y ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,92 g, 0,63 mmol) y HOBt (0,11 g, 0,78 mmol) y Et_3N (0,16 g, 1,57 mmol) en DMF (4 mL) se agregó EDCI (0,16 g, 0,79 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El

residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2,2-difluoroetil]-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidina como un aceite amarillo ligero (90 mg, 38%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{25}Cl_2F_2NO_4$ [M + H]$^+$: 452, 454 (3 : 2), encontrado 452, 454 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[1-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)-2,2-difluoroetil]-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidina (90 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 mL) se agregó BBr_3 (0,15 g, 0,60 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 30 min a 0 °C. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 55% B en 7 min; Detector: 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 214 ((2*R*)-1-[4-[1-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-2,2-difluoroetil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (21,2 mg, 25%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{19}Cl_2F_2NO_4$ [M + H]$^+$: 398, 400 (3 : 2), encontrado 398, 400 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,26 (td, *J* = 56,3, 4,3 Hz, 1H), 4,62-4,34 (m, 2H), 4,07 (dd, *J* = 45,8, 13,8 Hz, 1H), 3,78-3,59 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,08 (dt, *J* = 40,5, 12,8 Hz, 1H), 2,68 (dt, *J* = 41,1, 13,0 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 1,67-1,25 (m, 2H), 1,26-0,98 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -119,02, -119,20.

Ejemplo 195. Compuesto 209 (ácido trifluoroacético de 4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-*N*-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxamida)



Compuesto 209

Etapa a:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-

iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,47 mmol) y Et_3N (96 mg, 0,95 mmol) en DCM (2 mL) se agregó carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0,10 g, 0,57 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/3) para proporcionar 4-([[*terc-butil*(hidroxi)-lambda3-sulfanil]amino](4,5-dicloro-2-propoxiciclohexil)metil)piperidin-1-carboxilato de 4-(dihidroxiamino)fenilo como un sólido blancuzco (0,25 g, 75%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 584, 586 (3 : 2), encontrado 584, 586 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,20-6,05 (m, 1H), 5,47 (dd, *J* = 17,4, 1,7 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 4,70-4,53 (m, 3H), 4,45-4,07 (m, 2H), 3,18-2,78 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,50-1,25 (m, 3H), 1,15 (s, 9H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,20 g, 0,34 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 2-aminoetan-1-ol (0,40 g, 6,84 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 12 h a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 25% de ACN en agua (más 0,5% TFA) para proporcionar 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-*N*-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxamida como un sólido amarillo (0,12 g, 62%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), encontrado 506, 508 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,16-6,04 (m, 1H), 5,50-5,29 (m, 2H), 4,67-4,48 (m, 3H), 4,14-3,92 (m, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,28 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,86-2,62 (m, 2H), 2,14 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,36-1,17 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

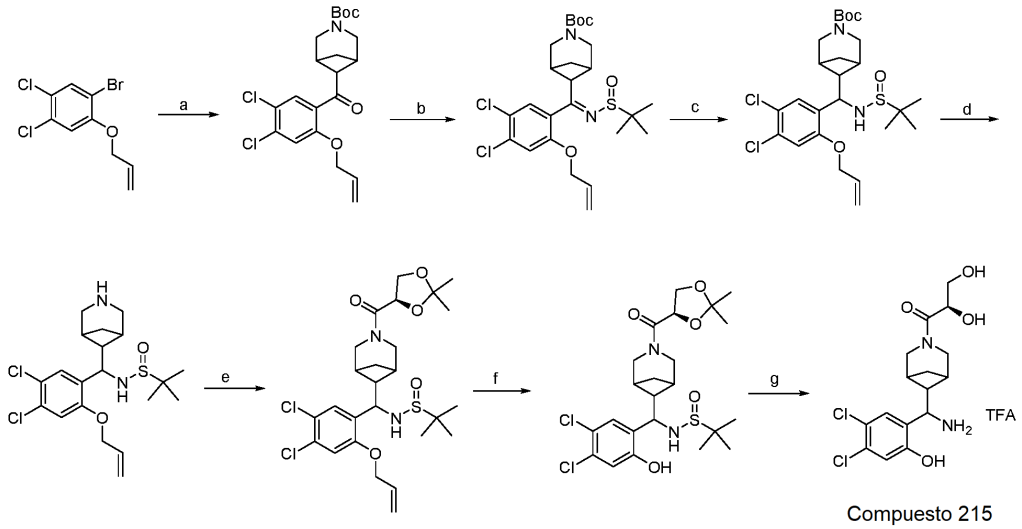
Etapa c:

A una mezcla agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-*N*-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxamida (0,11 g, 0,21 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0,01 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,43 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-*N*-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxamida como un semi-sólido marrón (66 mg, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 466, 468 (3 : 2), encontrado 466, 468 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,28 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,85-2,63 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,36-1,17 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-*N*-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxamida (66 mg, 0,14 mmol) en THF (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 33% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 4,7 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 209 (ácido trifluoroacético de 4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-*N*-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxamida) como un sólido blancuzco (25 mg, 37% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 362, 364 (3 : 2), encontrado, 362, 364 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,30-4,08 (m, 2H), 3,97 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,69-3,42 (m, 2H), 3,28 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,91-2,67 (m, 2H), 2,40-2,15 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,41-1,22 (m, 2H), 1,21-1,06 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,09.

Ejemplo 196. Compuesto 215 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[6-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 215

Etapa a:

A una mezcla agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (1,07 g, 3,80 mmol) en THF (15 mL) se agregó *i*-PrMgCl·LiCl (3,90 mL, 5,07 mmol, 1,3 M solución en THF) por goteo a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 30 min a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se agregó 6-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,36 g, 1,27 mmol) en THF (2 mL) por goteo durante 5 min a -10 °C. La solución resultante se agitó por 2 h adicionales a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 6-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (30 mg, 6%). LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{25}Cl_2NO_4$ [M + Na]$^+$: 448, 450 (3 : 2), encontrado 448, 450 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, *J* = 27,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 27,9 Hz, 1H), 6,14-5,96 (m, 1H), 5,49-5,28 (m, 2H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,37-4,16 (m, 1H), 3,70-3,39 (m, 2H), 3,22 (dd, *J* = 11,6, 5,7 Hz, 1H), 2,80 (d, *J* = 27,5 Hz, 1H), 2,10 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,50-1,43

(m, 10H), 1,37-1,19 (m, 1H).

Etapa b:

A una solución agitada de 6-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,07 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (26 mg, 0,21 mmol) en THF (2 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (96 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (30 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 529, 531 (3 : 2), encontrado 529, 531 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 6-[(1*E*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato de *terc-butilo* (30 mg, 0,06 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (10 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (40 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), encontrado 531, 533 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de 6-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 0,08 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución de

reacción se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-([3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (40 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), encontrado 431, 433 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (20 mg, 0,14 mmol) y HATU (71 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 mL) se agregaron *N*-([3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-6-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (40 mg, 0,09 mmol) y Et_3N (28 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([3-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-6-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (10 mg, 26% total cuatro etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 559, 561 (3 : 2), encontrado 559, 561 (3 : 2).

Etapa f:

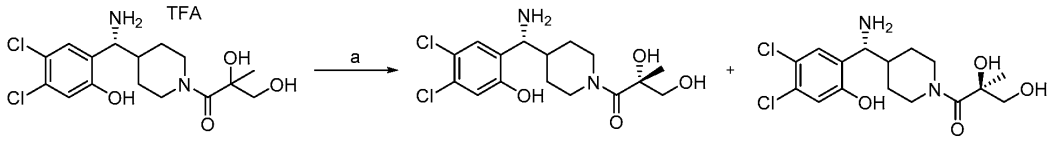
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([3-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-6-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (10 mg, 0,02 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1 mg, 0,001 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (1,3 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(3-((4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-6-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (10 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2).

Etapa g:

A una mezcla agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(3-((4*R*)-2,2-

dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-6-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (10 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,50 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 215 ((ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[6-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[*3.1.1*]heptan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (3,3 mg, 38% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), encontrado 375, 377 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): ^{1}H NMR δ 7,65-7,46 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 6,9, 4,3 Hz, 1H), 4,85-4,45 (m, 2H), 4,25-3,87 (m, 1H), 3,87-3,62 (m, 4H), 3,62-3,40 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,78-2,55 (m, 1H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,27-2,06 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,23.

Ejemplo 197. Compuesto 217 (Isómero 1 de 1-(4-((R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxi-2-metilpropan-1-ona); Compuesto 218 (Isómero 2 de 1-(4-((R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxi-2-metilpropan-1-ona)



Compuesto 217 Compuesto 218

Etapa a:

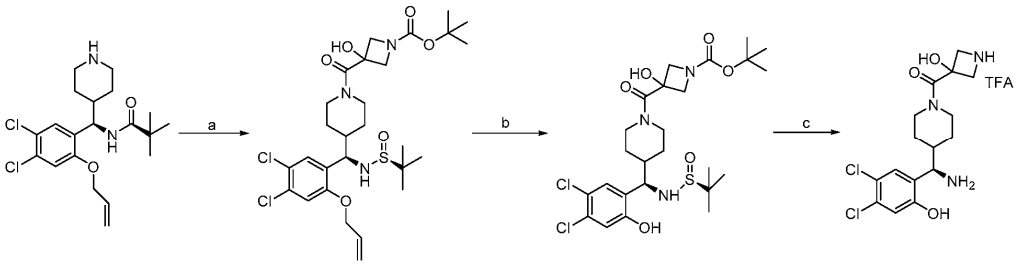
Ácido trifluoroacético de 1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxi-2-metilpropan-1-ona (Compuesto 201, Ejemplo 191) (55 mg) se separó por Prep-chiral HPLC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 30% B en 20 min; Detector: UV: 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 12,76 min; RT_2: 17,37

min; Volumen de Inyección: 0,3 mL.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo el Compuesto 217 (Isómero 1 de 1-(4-((R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxi-2-metilpropan-1-ona) como un sólido blancuzco (10 mg, 24%) a 12,76 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,74-4,45 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,04-2,37 (m, 2H), 2,15-1,93 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,09 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo el Compuesto 218 (Isómero 2 de 1-(4-((R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxi-2-metilpropan-1-ona) como un sólido blancuzco (15 mg, 36%) a 17,37 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,74-4,45 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,63-3,41 (m, 2H), 3,08-2,44 (m, 2H), 2,01 (dd, *J* = 34,1, 10,7 Hz, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,34-1,06 (m, 2H).

Ejemplo 198. Compuesto 219 (ácido trifluoroacético de 3-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-3-ol)



Compuesto 219

Etapa a:

A una solución agitada de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-3-hidroxiazetidin-3-carboxílico (87 mg, 0,40 mmol), EDCI (96 mg, 0,50 mmol) y HOBt (67 mg, 0,50 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[**(***R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,14 g, 0,34 mmol) y Et_3N (0,10 g, 1,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se

concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (0,18 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{41}Cl_2N_3O_6S$ [M + H]$^+$: 618, 620 (3 : 2), encontrado, 618, 620 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,15-6,04 (m, 1H), 5,45 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,58-4,26 (m, 4H), 3,98-3,76 (m, 3H), 3,11-2,90 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39-1,17 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de 3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,18 g, 0,29 mmol) y Pd $(PPh_3)_4$ (17 mg, 0,02 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (22 mg, 0,58 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con H_2O (2 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un sólido marrón (90 mg, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{37}Cl_2N_3O_6S$ [M + H]$^+$: 578, 580 (3 : 2), encontrado, 578, 580 (3 : 2).

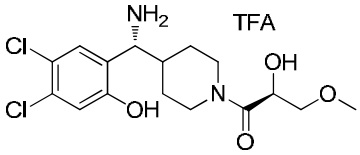
Etapa c:

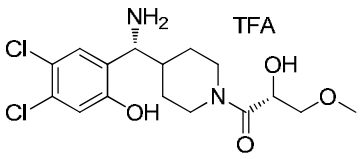
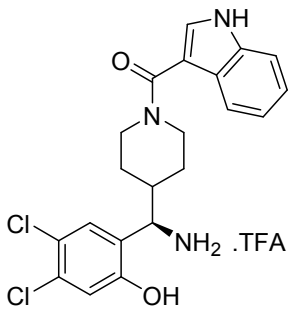
A una solución agitada de 3-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (90 mg, 0,15 mmol) en THF (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,50 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 15% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,42 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 219 (ácido trifluoroacético de 3-[4-[(*R*)-amino(4,5-

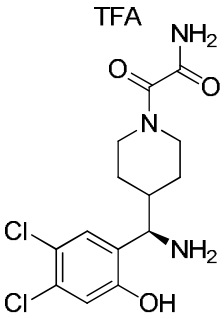
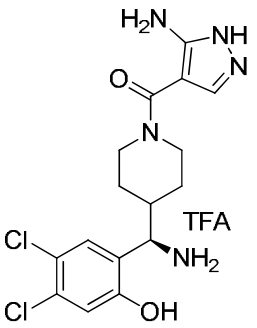
dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-3-ol) como un sólido marrón (38 mg, 50%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 2), encontrado, 374, 376 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,71-4,40 (m, 3H), 4,25-3,88 (m, 3H), 3,18-2,93 (m, 1H), 2,83-2,59 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,03 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,49-1,12 (m, 4H).

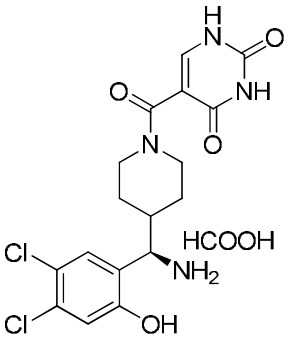
Los compuestos en la Tabla 1d abajo se prepararon en forma análoga a aquella descrita para el Compuesto 219, partiendo de (*S*)-*N*-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida y los ácidos correspondientes, los cuales se prepararon como se describe en el presente documento, los cuales fueron disponibles a partir de fuentes comerciales.

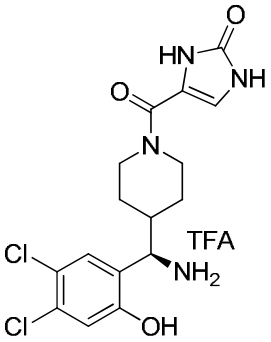
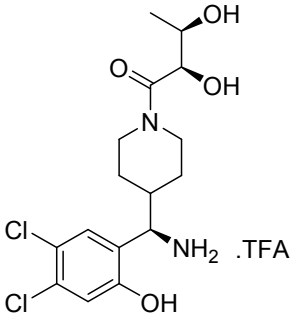
Tabla 1d

Número de Compuesto	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS Y NMR**
181		ácido trifluoroacético de (2*S*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-metoxipropan-1-ona	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,69-4,39 (m, 2H), 4,31-4,06 (m, 2H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 3,07 (dt, *J* = 43,4, 12,3 Hz, 1H), 2,66 (dt, *J* = 46,7, 13,1 Hz, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,48-1,05 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,99.

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
197		ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-metoxipropan-1-ona	[M + H]$^+$: 377, 379 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,68-4,45 (m, 2H), 4,32-4,04 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 3,17-2,94 (m, 1H), 2,66 (dt, *J* = 41,3, 12,9 Hz, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,01 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,47-1,07 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,15.
204		ácido trifluoroacético de (*R*)-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)(1*H*-indol-3-il)metanona	[M + H]$^+$: 418, 420 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73-7,55 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,29-7,14 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,65-4,32 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,17-2,90 (m, 2H),

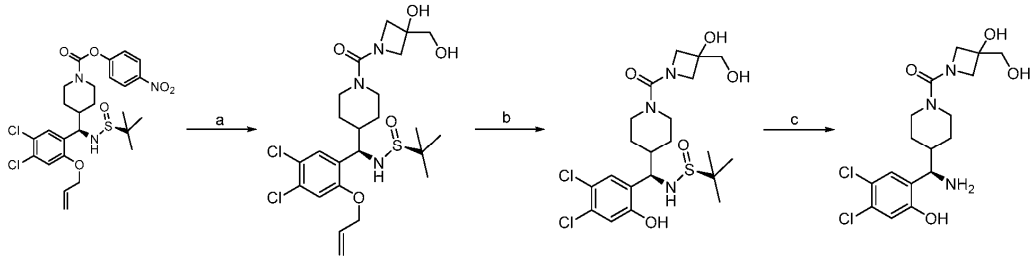
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,50-2,32 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 1H), 1,56-1,26 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,07.
206		ácido trifluoroacético de 2-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2-oxoacetamida	[M + H]$^+$: 346, 348 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,61-4,37 (m, 1H), 4,24-3,94 (m, 2H), 3,24-3,04 (m, 1H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,53-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,19.
211		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(5-amino-1*H*-pirazol-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol	[M + H]$^+$: 384, 386 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,17

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,15-2,85 (m, 2H), 2,52-2,35 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,42-1,23 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,26.
252		ácido fórmico de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona	$[M + H]^+$: 413, 415 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,59 (d, *J* = 54,9 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,74 (d, *J* = 49,4 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 50,6 Hz, 1H), 2,77 (d, *J* = 43,9 Hz, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,13-1,88 (m, 1H), 1,61-1,20 (m, 3H).

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
254		ácido trifluoroacético de 4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-dihidroimidazol-2-ona	$[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,14-2,90 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,04 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,50-1,15 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,20.
281		ácido trifluoroacético de 1-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-(2R,3R)-rel-dihidroxibutan-1-ona	$[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,60 (dd, *J* = 54,4, 13,6 Hz, 1H), 4,31-4,08 (m, 3H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,08 (dt, *J* = 43,4, 12,4 Hz, 1H), 2,77-2,55 (m,

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,49-1,12 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,15.

Ejemplo 199. Compuesto 220 (1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol)



Compuesto 220

Etapa a:

A una solución agitada de 4-((*R*)-(2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(((*S*)-*terc*-butilsulfinil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,35 g, crudo) y 3-(hidroximetil)azetidin-3-ol (0,13 g, 1,24 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó DIEA (1,60 g, 12,40 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a 90 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,5% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[3-hidroxi-3-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,14 g, 38%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{35}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 548, 550 (3 : 2), encontrado, 548, 550 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7,22 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,09-5,96 (m, 1H), 5,48-5,31 (m, 2H), 4,63-4,49 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,08-3,82 (m, 8H), 2,80-2,59 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 1,15 (s, 9H).

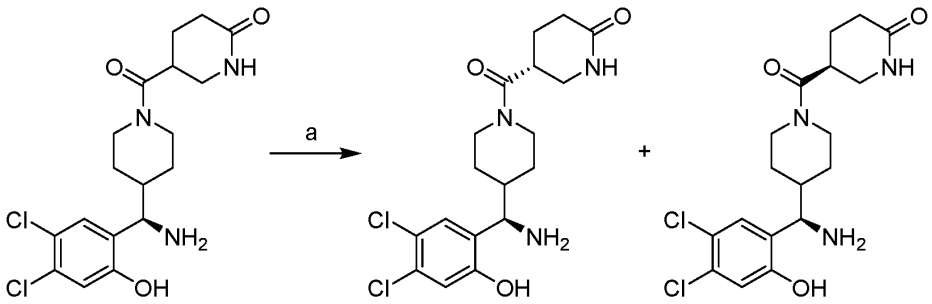
Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[3-hidroxi-3-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,14 g, 0,25 mmol) y Pd $(PPh_3)_4$ (15 mg, 0,01 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (19 mg, 0,51 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (3 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[3-hidroxi-3-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,14 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{31}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 508, 510 (3 : 2), encontrado, 508, 50 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[3-hidroxi-3-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,14 g, cruda) en THF (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,5 mL,) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 13% B hasta 35% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 7,4 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 220 (1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol) como un sólido blancuzco (16 mg, 14% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{23}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 404, 406 (3 : 2), encontrado, 404, 406 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,27-3,95 (m, 3H), 3,92-3,70 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,75 (dt, *J* = 25,9, 12,7 Hz, 2H), 2,09-1,87 (m, 2H), 1,49-1,09 (m, 3H).

Ejemplo 200. Compuesto 221 (Isómero 1 de 5-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona); Compuesto 222 (Isómero 2 de 5-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona)



Etapa a:

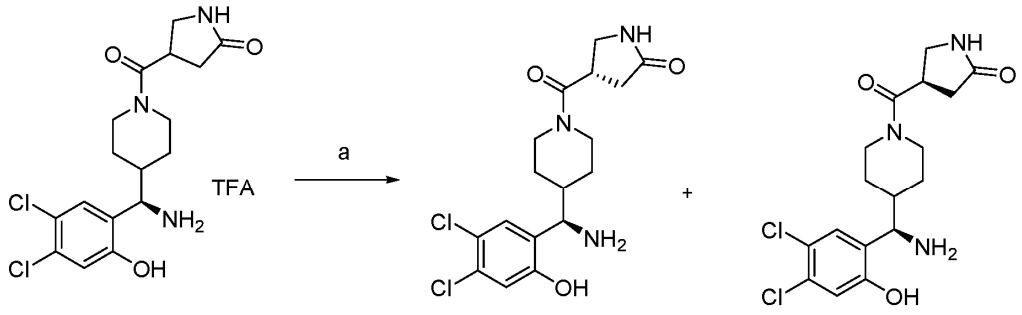
5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona (35 mg, 0,09 mmol) se separó por Chiral HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B hasta 40% B en 26 min; Detector: 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1:18,17 min; RT_2:22,14 min. El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 222 (Isómero 2 de 5-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona) como un sólido blancuzco (6,7 mg, 19%) a 18,17 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{23}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2), encontrado 400, 402 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 39,7, 13,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 37,1, 13,8 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,51-3,36 (m, 1H), 3,23-2,97 (m, 2H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,15-1,84 (m, 4H), 1,50 (t, *J* = 15,3 Hz, 1H), 1,40-1,04 (m, 3H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 221 (Isómero 1 de 5-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona) como un sólido blancuzco (6,4 mg, 18%) a 22,142 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{23}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2), encontrado 400, 402 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 38,7, 13,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 38,9, 13,8 Hz, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,53-3,35 (m, 1H), 3,24 -2,99 (m, 2H), 2,71-2,49 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,13-1,83

(m, 4H), 1,60-1,42 (m, 1H), 1,38-1,08 (m, 3H).

Ejemplo 201. Compuesto 296 (Isómero 1 de 4-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona);

Compuesto 246 (Isómero 2 de 4-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona)



Compuesto 296 Compuesto 246

Etapa a:

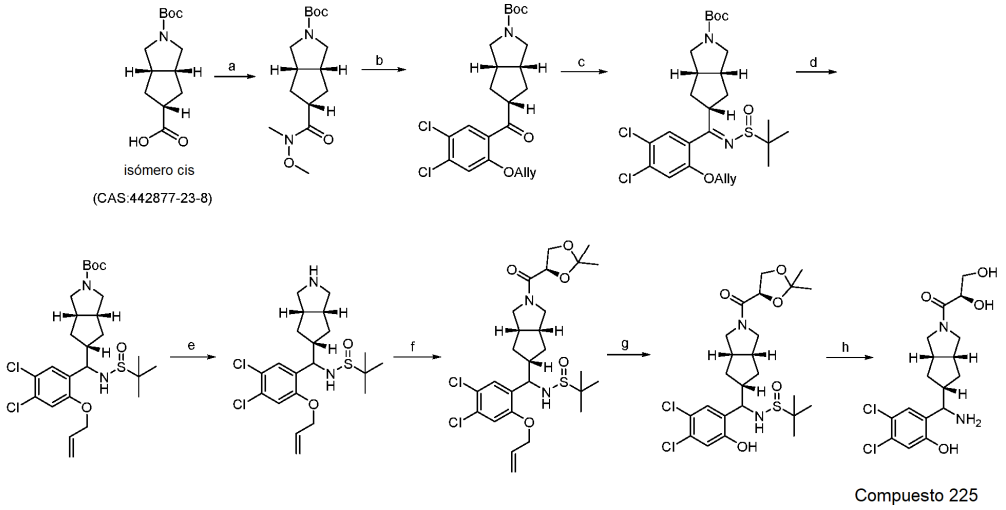
Ácido trifluoroacético de 4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona (80 mg, 0,21 mmol) se separó por Chiral HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: MTBE (más 0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 16 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 30% B en 26 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 14,14 min; RT_2: 22,44 min.

El enantiómero de elución más rápida a 14,14 min se obtuvo como el Compuesto 296 (Isómero 1 de 4-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona) (amina libre) como un sólido blancuzco (20,6 mg, 32%) a 14,14 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), encontrado 386, 388 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 38,6, 13,4 Hz, 1H), 4,13-3,84 (m, 2H), 3,84-3,67 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,16-2,93 (m, 1H), 2,72-2,45 (m, 3H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,49 (t, *J* = 16,3 Hz, 1H), 1,41-1,06 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta a 22,44 min se obtuvo como el Compuesto 246 (Isómero 2 de 4-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]pirrolidin-2-ona) como un sólido blancuzco (18,9 mg, 30%) a 22,44 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 386, 388 (3 : 2), encontrado 386, 388 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,57

(dd, *J* = 38,4, 13,4 Hz, 1H), 4,13-3,84 (m, 2H), 3,81-3,67 (m, 1H), 3,67-3,43 (m, 2H), 3,18-2,94 (m, 1H), 2,74-2,44 (m, 3H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,35-1,04 (m, 2H).

Ejemplo 202. Compuesto 225 ((2*R*)-1-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido (3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-5-carboxílico (0,10 g, 0,39 mmol), EDCI (0,11 g, 0,59 mmol) y HOBt (79 mg, 0,59 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron Et_3N (59 mg, 0,59 mmol) y HCl de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (36 mg, 0,59 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[metoxi(metil)carbamoil]-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite incoloro (0,10 g, 81%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{26}N_2O_4$ [M + H]$^+$: 299, encontrado 299; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,84-4,55 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa b:

Una solución de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (0,47 g, 1,68 mmol) en THF (10 mL) se agregó *i*-PrMgCl·LiCl (1,30 mL, 1,68 mmol, 1,3 M en THF) durante 15 min a -5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 minutos adicionales, una solución de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[metoxi(metil)carbamoil]-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,10 g, 0,34 mmol) en THF (5 mL) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó por 0,5 h a -5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) a -5 °C y se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua (0,05% TFA) para proporcionar (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo (32 mg, 22%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 440, 442 (3 : 2), encontrado 440, 442 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,11-6,00 (m, 1H), 5,51-5,37 (m, 2H), 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 20,7, 11,3 Hz, 1H), 3,64-3,39 (m, 2H), 3,31-3,22 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *terc-butilo* (50 mg, 0,11 mmol) y $Ti(OEt)_4$ (0,10 g, 0,45 mmol) en THF (5 mL) se agregó *terc*-butansulfinamida (21 mg, 0,17 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se dejó calentar a 70 °C y se agitó por 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se apagó con agua (60 mL) y se extrajo con EA (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*terc-butilo* 5-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*terc-butil*sulfinil)imino)metil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 543, 545 (3 : 2), encontrado 543, 545 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*terc-butilo* 5-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)((*terc*-butilsulfinil)imino)metil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (crudo) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,13 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h, la mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*terc*-butilo crudo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2), encontrado 545, 547 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de 5-((2-(aliloxi)-4,5-diclorofenil)(1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-*terc*-butilo (crudo) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) por goteo a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la solución de reacción se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua para proporcionar *N*-[(3a*R*,5*R*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (18 mg, 61% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 445, 447 (3 : 2), encontrado 445, 447 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (9 mg, 0,06 mmol) y HATU (23 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 mL) se agregaron *N*-[(3a*R*,5*R*,6a*S*)-octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (18 mg, 0,04 mmol) y Et_3N (16 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y

se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. La mezcla resultante se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 573, 575 (3 : 2), encontrado 573, 575 (3 : 2).

Etapa g:

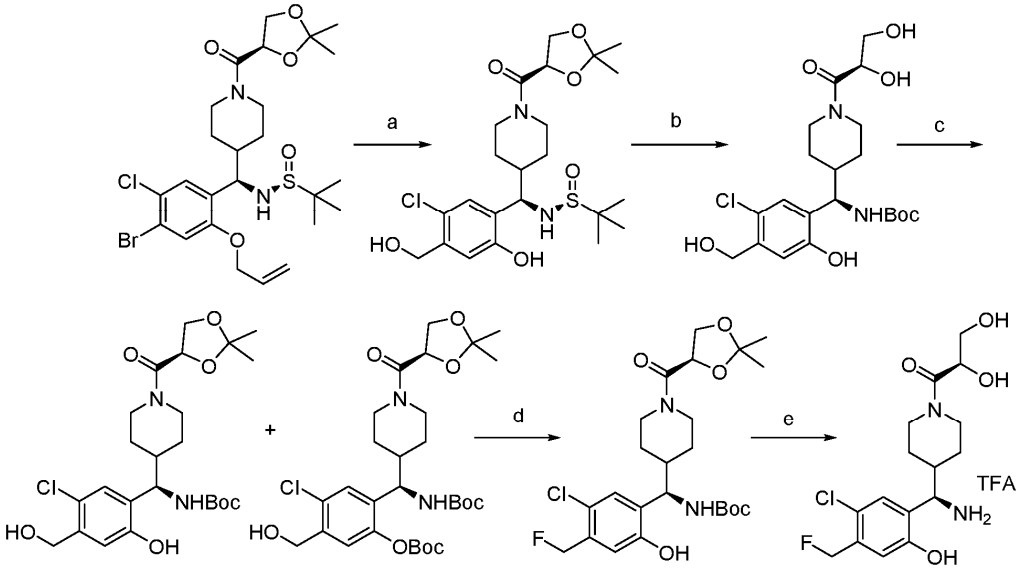
A una solución agitada de *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) y $Pd(PPh_3)_4$ (6 mg, 0,005 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (4 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((3a*R*,5*R*,6a*S*)-2-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2).

Etapa h:

A una mezcla agitada de N-((4,5-dicloro-2-hidroxifenil)((3aR,5R,6aS)-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con EA (10 mL). La capa orgánica se extrajo con HCl acuoso (1 *N*, 3 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EA (3 x 10 mL) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 35% B en 7 min; Detector: UV 254 nm; Tiempo de retención: 5,8 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el

Compuesto 225 ((2*R*)-1-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (0,6 mg, 4% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 389, 391 (3 : 2), encontrado 389, 391 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,8-3,45 (m, 5H), 2,95-2,60 (m, 3H), 2,38-2,25 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,42-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 203. Compuesto 226 (ácido trifluoroacético de *(2R)*-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-4-(fluorometil)-2-hidroxifenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 226

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4-bromo-5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 24, Ejemplo 24) (3,80 g, 6,42 mmol) y (tributilestanil)metanol (3,09 g, 9,629 mmol) en dioxano (30 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,74 g, 0,64 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de

fase inversa, se eluyó con 50% CH_3CN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(hidroximetil)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un semi-sólido amarillo ligero (1,80 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{35}ClN_2O_6S$ $[M + H]^+$ 503, 505 (3 : 1) encontrado 503, 505 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-6,96 (m, 2H), 4,74-4,65 (m, 3H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 0H), 4,41-4,26 (m, 3H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,09-2,83 (m, 2H), 2,59-2,35 (m, 2H), 2,14-1,93 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(hidroximetil)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (120 mg, 0,239 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (0,50 mL) se agregó HCl (4 M) (2,00 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El valor de pH se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Después a esto se agregaron Boc_2O (62 mg, 0,286 mmol, 1,20 equiv) y Na_2CO_3 (75,85 mg, 0,716 mmol, 3,00 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar N-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(hidroximetil)fenil]([1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 91,34%) como un sólido amarillo ligero: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{31}ClN_2O_7$ $[M + H]^+$ 459, 461 (3 : 1) encontrado 459, 461 (3 : 1).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(hidroximetil)fenil]([1-[(*2R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]carbamato de *terc*-butilo (0,80 g, 1,74 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0,36 g, 3,49 mmol) en acetona (10 mL) se agregó TsOH (30 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 38% CH_3CN en agua con 10

mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(hidroximetil)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]carbamato de *terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (0,50 g, 57%: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{35}ClN_2O_7$ $[M + H]^+$ 499, 501 (3 : 1) encontrado 499, 501 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07-6,86 (m, 2H), 5,66-5,32 (m, 1H), 4,74-4,52 (m, 4H), 4,52-4,34 (m, 2H), 4,27-4,03 (m, 2H), 3,96-3,53 (m, 1H), 3,12-2,80 (m, 1H), 2,69-2,42 (m, 1H), 2,13-1,84 (m, 2H), 1,81-1,61 (m, 1H), 1,52-1,36 (m, 15H) y carbonato de 2-[(*R*)-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4-cloro-5-(hidroximetil)fenil *terc-butilo* como un sólido amarillo ligero (0,21 g, 20%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{43}ClN_2O_9$ $[M + H]^+$ 599, 601 (3 : 1) encontrado 599, 601 (3 : 1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (s, 1H), 7,08-6,92 (m, 1H), 5,11-4,95 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,74-4,56 (m, 3H), 4,56-4,35 (m, 3H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,93-3,56 (m, 2H), 3,14-2,76 (m, 1H), 2,80-2,41 (m, 1H), 2,15-1,69 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,49-1,36 (m, 18H).

Etapa d:

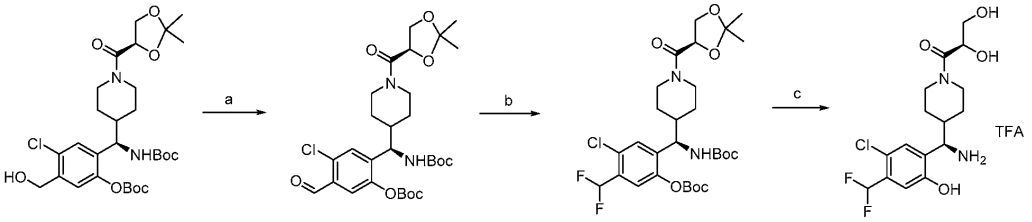
A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(hidroximetil)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]carbamato de *terc-butilo* (65 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) se agregó DAST (42 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(*R*)-[5-cloro-4-(fluorometil)-2-hidroxifenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]carbamato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (65 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}ClFN_2O_6$ $[M + H]^+$: 501, 503 (3 : 1), encontrado 501, 503 (3 : 1).

Etapa e:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[5-cloro-4-(fluorometil)-2-hidroxifenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]carbamato de *terc-butilo* (65 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con

las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm, n; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 15% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,32 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 226 (ácido trifluoroacético de *(2R)*-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-4-(fluorometil)-2-hidroxifenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (12,9 mg, 21% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}ClFN_2O_4$ [M + H]$^+$: 361, 363 (3 : 1), encontrado 361, 363 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 47,1 Hz, 2H), 4,75-4,44 (m, 2H), 4,33-3,98 (m, 2H), 3,85-3,54 (m, 2H), 3,19-2,92 (m, 1H), 2,77-2,48 (m, 1H), 2,48-2,29 (m, 1H), 2,10-1,81 (m, 1H), 1,52-0,99 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,10, -219,80.

Ejemplo 204. Compuesto 227 (ácido trifluoroacético de *(2R)*-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-4-(difluorometil)-2-hidroxifenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 227

Etapa a:

A una solución agitada de carbonato de 2-[(*R*)-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4-cloro-5-(hidroximetil)fenil *terc*-butilo (Ejemplo 203, etapa c) (0,21 g, 0,35 mmol) en DCM (3 mL) se agregó reactivo Dess-Martin (0,16 g, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar carbonato de 2-[(*R*)-[*(terc*-butoxicarbonil)amino]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4-cloro-5-formilfenil *terc*-butilo como un

sólido amarillo ligero (0,12 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{41}ClN_2O_9$ [M + H]$^+$: 597, 599 (3 : 1), encontrado 597, 599 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 7,84-7,65 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 4,88-4,59 (m, 2H), 4,43-4,17 (m, 2H), 4,17-3,83 (m, 2H), 3,02-2,76 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 2H), 1,87-1,59 (m, 3H), 1,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 9H), 1,36 (s, 9H), 1,29 (s, 6H).

Etapa b:

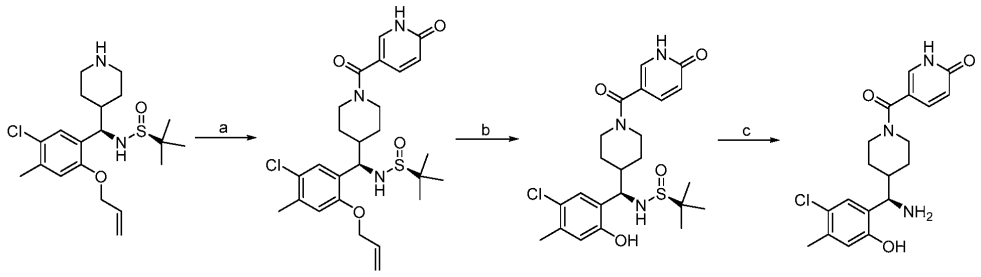
A una solución agitada de carbonato de 2-[(*R*)-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4-cloro-5-formilfenil *terc*-butilo (0,12 g, 0,20 mmol) en DCM (2 mL) se agregó DAST (65 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar carbonato de 2-[(*R*)-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4-cloro-5-(difluorometil)fenil *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,12 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{41}ClF_2N_2O_8$ [M + H]$^+$: 619, 621 (3 : 1), encontrado 619, 621 (3 : 1).

Etapa c:

A una solución agitada de carbonato de 2-[(*R*)-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4-cloro-5-(difluorometil)fenil *terc*-butilo (0,12 g, 0,19 mmol) en DCM (3 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 20% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,56 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 227 (ácido trifluoroacético de *(2R)*-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-4-(difluorometil)-2-hidroxifenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (36,5 mg, 37% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{21}ClF_2N_2O_4$ [M + H]$^+$ 379, 381 (3 : 1), encontrado 379, 381 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43

(s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (t, *J* = 54,7 Hz, 1H), 4,71-4,39 (m, 2H), 4,31-4,02 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,08 (dt, *J* = 44,4, 12,6 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 44,8, 12,9 Hz, 1H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,49-1,11 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,27, -117,12.

Ejemplo 205. Compuesto 228 (5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-piridin-2-ona)



Compuesto 228

Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido 6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxílico (0,10 g, 0,75 mmol), HOBt (0,14 g, 1,00 mmol), EDCI (0,19 g, 1,00 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,50 mmol) y Et_3N (0,15 g, 1,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (40 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,10 g, 31%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{34}ClN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 520, 522 (3 : 1), encontrado 520, 522 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,13-5,99 (m, 1H), 5,38 (dd, *J* = 28,6, 13,9 Hz, 2H), 4,66-4,48 (m, 2H), 4,46-4,09 (m, 3H), 2,95-2,66 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23-1,95 (m, 2H), 1,53-1,19 (m, 3H), 1,15 (s, 9H).

Etapa b:

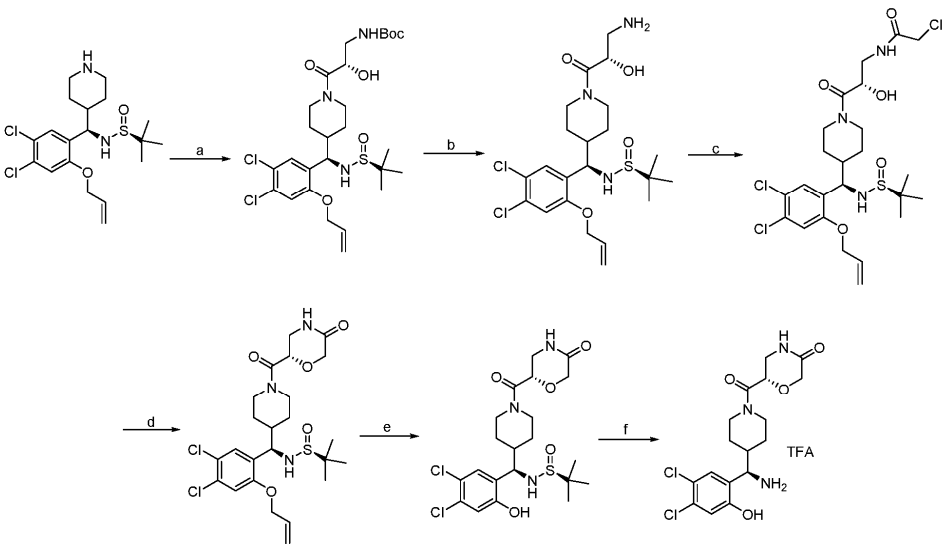
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-

sulfinamida (0,10 g, 0,19 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (15 mg, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)[1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (90 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 480, 482 (3 : 1), encontrado 480, 482 (3 : 1).

Etapa c:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)[1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N,* 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,50 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 228 (5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-piridin-2-ona) como un sólido blancuzco (38 mg, 53% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$ $[M + H]^+$: 376, 378 (3 : 1), encontrado 376, 378 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,56 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,55-3,97 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,11-2,79 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,39-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 206. Compuesto 229 (ácido trifluoroacético de (6*S*)-6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona)



Compuesto 229

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (2*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropanoico (0,44 g, 2,14 mmol) y HATU (0,81 g, 2,14 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,60 g, 1,43 mmol) y Et_3N (0,43 g, 4,29 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil]carbamato de *terc-butilo* como un aceite amarillo (0,54 g, 62%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 606, 608 (3 : 2), encontrado 606, 608 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,96 (m, 1H), 5,40 (dd, *J* = 19,7, 14,3 Hz, 2H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,17-2,88 (m, 2H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 11H), 1,17 (d, *J* = 4,8 Hz, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de *N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil]carbamato de *terc-butilo* (0,54 g, 0,89 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a pH 7. La

capa acuosa se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(2*S*)-3-amino-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,43 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), encontrado 506, 508 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,10-5,96 (m, 1H), 5,47-5,33 (m, 2H), 4,97-4,72 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,45-4,23 (m, 1H), 4,20-3,91 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 45,5 Hz, 2H), 3,07-2,85 (m, 1H), 2,62-2,44 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,51-1,33 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 11,1 Hz, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(2*S*)-3-amino-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,39 mmol) y Et_3N (0,12 g, 1,18 mmol) en DCM (2 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (45 mg, 0,39 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 0 °C .La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-cloro-*N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil]acetamida como un aceite verde amarillo (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado $C_{24}H_{34}Cl_3N_3O_5S$ para $[M + H]^+$: 582, 584, 586 (3 : 3 : 1), encontrado 582, 584, 586 (3 : 3 : 1).

Etapa d:

A una solución agitada de 2-cloro-*N*-[(2*S*)-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil]acetamida (0,20 g, 0,34 mmol) y t-BuOK (77 mg, 0,68 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con

50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(2*S*)-5-oxomorfolin-2-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (70 mg, 32% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_5S$ para $[M + H]^+$: 546, 548 (3 : 2), encontrado 546, 548 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,97 (m, 2H), 5,46-5,34 (m, 2H), 4,68-4,46 (m, 3H), 4,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,99-3,83 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,05 (dt, *J* = 43,8, 12,5 Hz, 1H), 2,55 (dt, *J* = 40,6, 12,6 Hz, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,74-1,51 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 9H).

Etapa e:

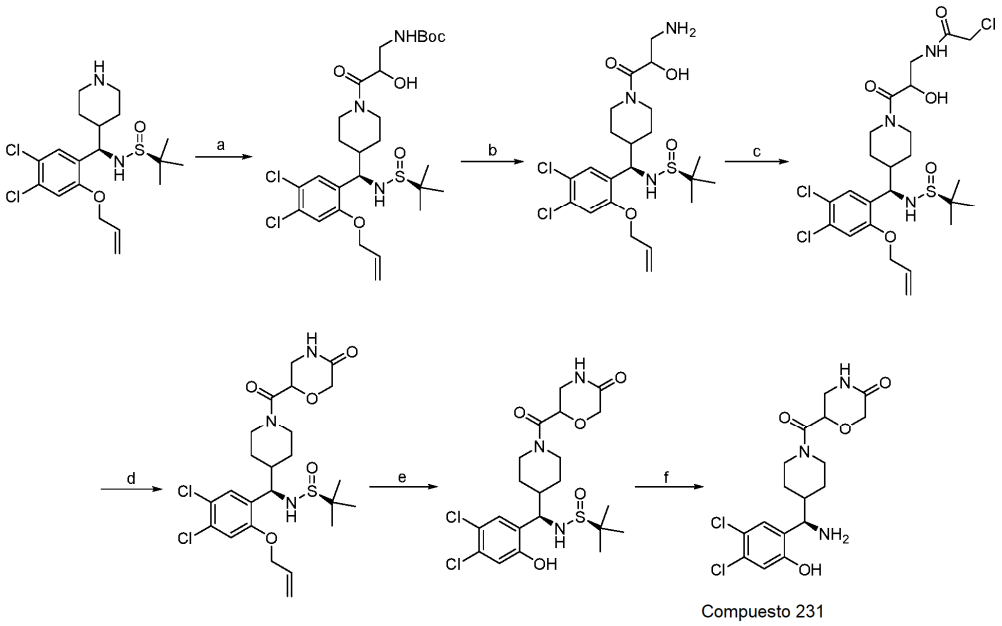
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(2*S*)-5-oxomorfolin-2-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, 0,13 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1 mg, 0,001 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (9 mg, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuso saturado (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(2*S*)-5-oxomorfolin-2-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ para $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), encontrado 506, 508 (3 : 2).

Etapa f:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(2*S*)-5-oxomorfolin-2-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N,* 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm, n; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 6,55 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 229 (ácido trifluoroacético de (6*S*)-6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-

hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona) como un sólido blancuzco (10 mg, 15% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ para $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), encontrado 402, 404 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,72-4,36 (m, 2H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,24-3,99 (m, 3H), 3,76-3,58 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,68 (dt, *J* = 57,8, 12,8 Hz, 1H), 2,48-2,28 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,52-1,00 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,08.

Ejemplo 207. Compuesto 231 (6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona)



Compuesto 231

Etapa a:

A una solución agitada de ácido 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxipropanoico (0,59 g, 2,88 mmol) y HATU (1,09 g, 2,87 mmol) en DMF (10 mL) se agregó (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,00 g, 2,38 mmol) y Et_3N (0,72 g, 7,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,80 g, 44%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_6S$ $[M + H]^+$: 606, 608 (3 : 2), encontrado 606, 608 (3

: 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-7,18 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,11-5,96 (m, 1H), 5,47-5,32 (m, 2H), 4,71-4,50 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,06-3,77 (m, 3H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,19-2,90 (m, 2H), 2,66-2,50 (m, 1H), 2,21-1,96 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 10H), 1,19-1,15 (m, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de *N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil)carbamato de *terc-butilo* (0,80 g, 1,32 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a pH 7 a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(3-amino-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,7 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{33}Cl_2N_3O_4S$ [M + H]$^+$: 506, 508 (3 : 2), encontrado 506, 508 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,09-5,96 (m, 1H), 5,45-5,32 (m, 2H), 4,68-4,23 (m, 5H), 4,12-3,84 (m, 1H), 3,38-3,07 (m, 2H), 3,07-2,90 (m, 1H), 2,64-2,41 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,59-1,20 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-(3-amino-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,70 g, 1,38 mmol) y Et_3N (0,42 g, 4,15 mmol) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de cloroacetilo (0,16 g, 1,38 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-cloro-*N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil)acetamida como un aceite amarillo ligero (0,7 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_3N_3O_5S$ [M + H]$^+$: 582, 584, 586 (3 : 3 : 1), encontrado 582,

584, 586 (3 : 3 : 1).

Etapa d:

Una mezcla de 2-cloro-*N*-(3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil)acetamida (0,70 g, 1,20 mmol) y *t*-BuOK (0,27 g, 2,40 mmol) en THF (70 mL) se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(5-oxomorfolin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,14 g, 19% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 546, 548 (3 : 2), encontrado 546, 548 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-7,17 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,48-6,33 (m, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,48-5,34 (m, 2H), 4,68-4,49 (m, 3H), 4,47-4,19 (m, 3H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,17-2,87 (m, 1H), 2,64-2,44 (m, 1H), 2,28-1,91 (m, 2H), 1,62-1,24 (m, 3H), 1,19-1,14 (m, 9H).

Etapa e:

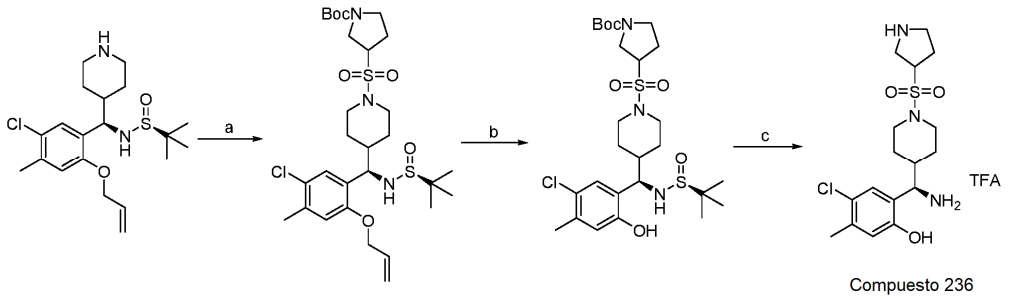
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(5-oxomorfolin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,18 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,004 mmol) en THF(4 mL) se agregó $NaBH_4$ (28 mg, 0,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(5-oxomorfolin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, cruda), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), encontrado 506, 508 (3 : 2).

Etapa f:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(5-oxomorfolin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep

con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,50 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 231 (6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona) como un sólido blancuzco (7,5 mg, 10% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ [M + H]$^+$: 402, 404 (3 : 2), encontrado 402, 404 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,70-4,43 (m, 2H), 4,34-3,98 (m, 2H), 3,98-3,76 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,21-2,89 (m, 1H), 2,78-2,50 (m, 1H), 2,28-1,65 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 1H), 1,40-1,02 (m, 2H).

Ejemplo 208. Compuesto 236 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(pirrolidin-3-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4-cloro-5-metilfenol)



Compuesto 236

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,50 mmol) y Et_3N (0,15 g, 1,50 mmol) en DCM (3 mL) se agregó 3-(clorosulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,60 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 1 h a 0 °C. La reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[4-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-ilsulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,25 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{46}ClN_3O_6S_2$ [M + H]$^+$: 632, 634 (3 : 1), encontrado 632, 634 (3 : 1); ^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3Cl) δ 7,07 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,15-5,89 (m, 1H), 5,46-5,29 (m, 2H), 4,65-4,47 (m, 2H), 4,42-4,23 (m, 1H), 4,04-3,75 (m, 2H), 3,75-3,52 (m, 4H), 3,48-3,32 (m, 1H), 2,90-2,59 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,02-1,67 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 10H), 1,40-1,20 (m, 2H), 1,14 (s, 9H).

Etapa b:

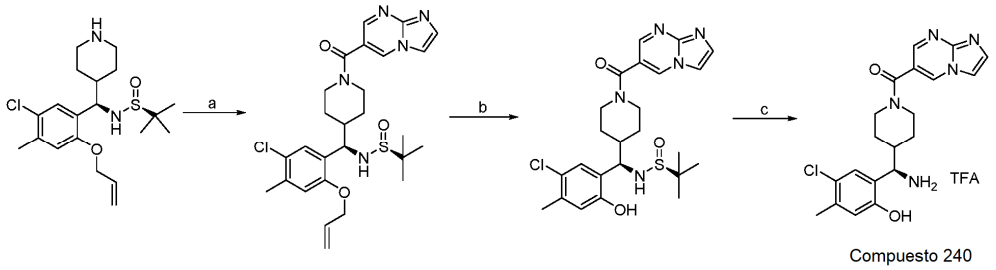
A una solución agitada de 3-[4-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-ilsulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,25 g, 0,40 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (30 mg, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[4-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-ilsulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un sólido marrón (0,25 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{42}ClN_3O_6S_2$ $[M + H]^+$: 592, 594 (3 : 1), encontrado 592, 594 (3 : 1).

Etapa c:

A una mezcla agitada de 3-[4-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-ilsulfonil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,25 g, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 18% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 6,92 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 236 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(pirrolidin-3-sulfonil)piperidin-4-il]metil]-4-cloro-5-metilfenol) como un sólido blancuzco (81 mg, 32% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}ClN_3O_3S$ $[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 1), encontrado 388, 390 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,21-4,02 (m, 2H), 3,94 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 1H); ^{19}F NMR (376

MHz, CD_3OD) δ -77,17.

Ejemplo 209. Compuesto 240 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino(1-[imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-carbonil]piperidin-4-il)metil]-4-cloro-5-metilfenol)



Compuesto 240

Etapa a:

A una solución agitada de ácido imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-carboxílico (0,12 g, 0,75 mmol) y HATU (0,29 g, 0,75 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,50 mmol) y Et_3N (0,15 g, 1,50 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La mezcla resultante se diluyó con EA (20 mL) y agua (20 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](1-[imidazo[*1,2-a*]pirimidine-6-carbonil]piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como una espuma amarilla (0,30 g, cruda), la cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{34}ClN_5O_3S$ $[M + H]^+$ 544, 546 (3 : 1), encontrado 544, 546 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,12-5,99 (m, 1H), 5,48-5,28 (m, 2H), 4,68-4,49 (m, 2H), 4,42-4,27 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,14-2,97 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,59-1,42 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,14 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](1-[imidazo[1,2-*a*]pirimidine-6-carbonil]piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,28 mmol) en HOAc (3 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,16 g, 0,14

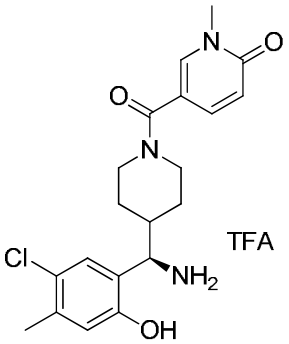
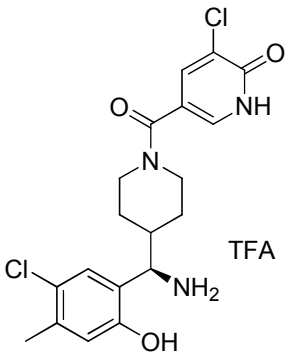
mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)(1-[imidazo[1,2-*a*]pirimidine-6-carbonil]piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (150 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{30}ClN_5O_3S$ $[M + H]^+$: 504, 506 (3 : 1), encontrado 504, 506 (3 : 1).

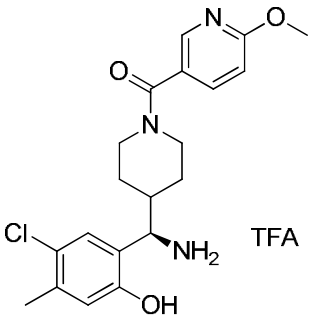
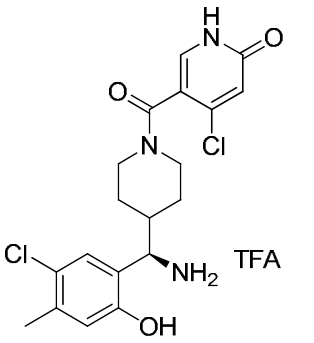
Etapa c:

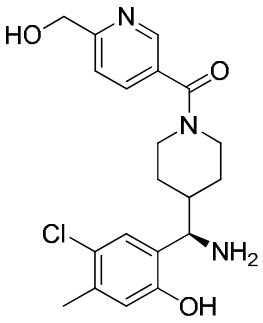
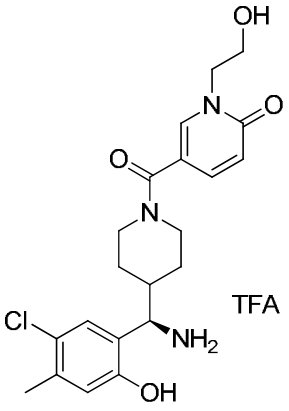
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)(1-[imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-carbonil]piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano(3 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (20 mL) y agua (10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con HCl acuoso (1 *N*, 2 x 20 mL).La solución acuosa combinada se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 3% B hasta 29% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,32 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 240 (ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino(1-[imidazo[1,2-*a*]pirimidine-6-carbonil]piperidin-4-il)metil]-4-cloro-5-metilfenol) como un sólido amarillo ligero (75 mg, 58% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{22}ClN_5O_2$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 1), encontrado 400, 402; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,62-4,31(m, 1 H), 4,28-4,12 (m, 1H), 4,09-3,55 (m, 1H), 3,27-2,65 (m, 2H), 2,31-2,10 (m, 4H), 2,12-1,76 (m, 1H), 1,48-1,00 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,22.

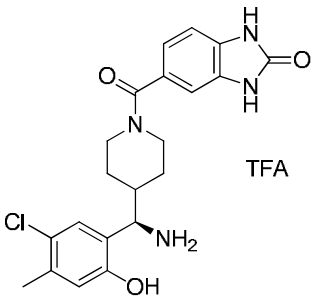
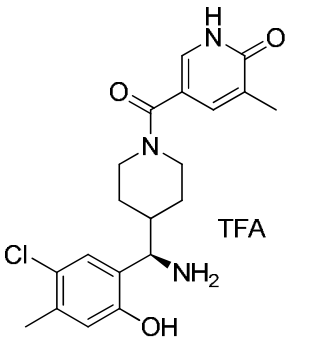
Los compuestos en la Tabla 1e abajo se prepararon en forma análoga a aquella descrita para el Compuesto 240, partiendo de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y los ácidos correspondientes, los cuales se prepararon como se describe en el presente documento, los cuales fueron disponibles a partir de fuentes comerciales.

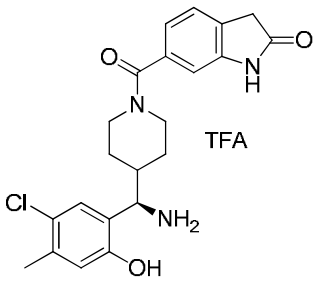
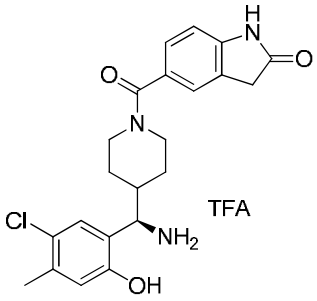
Tabla 1e

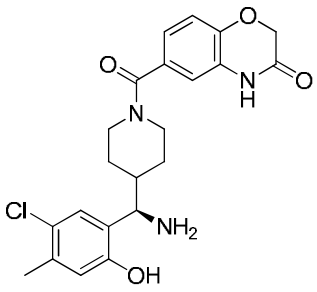
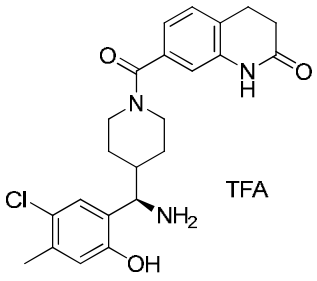
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
239		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona	[M + H]$^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,40-3,82 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,02-2,70 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,31-0,96 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.
241		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-cloro-1*H*-piridin-2-ona	[M + H]$^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,56-4,19 (m, 2H), 4,14 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,15-2,86 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,48-1,34 (m, 2H), 1,34-1,12 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz,

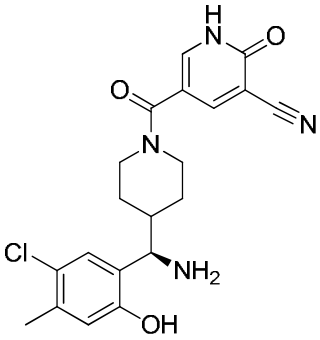
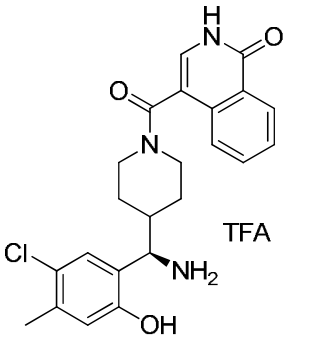
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			CD_3OD) δ -77,22.
243		ácido trifluoroacético de 2-[(*R*)-amino[1-(6-metoxipiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-4-cloro-5-metilfenol	[M + H]$^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,97-6,75 (m, 2H), 4,80-4,45 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87-3,69 (m, 1H), 3,10-2,72 (m, 2H), 2,53-2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14-1,92 (m, 1H), 1,53-1,18 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,34.
245		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-4-cloro-1*H*-piridin-2-ona	[M + H]$^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,45 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 55,4, 13,7 Hz, 1H), 4,24-4,04 (m, 1H), 3,81-3,53 (m, 1H), 3,27-2,99 (m, 1H), 2,82 (dt, *J* = 45,9, 13,0 Hz, 1H), 2,47-2,23 (m, 4H), 2,20-1,87 (m, 1H),

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			1,58-1,08 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ-77,32.
248		2-[(*R*)-amino([1-[6-(hidroximetil)piridin-3-carbonil]piperidin-4-il])metil]-4-cloro-5-metilfenol	$[M + H]^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,81-4,54 (m, 3H), 3,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,82-3,63 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,96-2,70 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15-1,86 (m, 2H), 1,59-1,15 (m, 3H).
249		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-(2-hidroxietil)piridin-2-ona	$[M + H]^+$: 420, 422 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,53-3,99 (m, 5H), 3,83 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,12-2,87 (m, 2H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (d, *J* =

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			13,0 Hz, 1H), 1,47-1,33 (m, 2H), 1,33-1,16 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,17
256	 TFA	ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-dihidro-1,3-benzodiazol-2-ona	[M + H]$^+$: 415, 417 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,75-4,44 (brs, 1H), 4,15 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,02-3,76 (m, 1H), 3,13-2,82 (m, 2H), 2,41 (q, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14-1,91 (m, 1H), 1,50-1,16 (m, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) δ -77,01.
262	 TFA	ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-metil-1*H*-piridin-2-ona	[M + H]$^+$: 390, 392 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56-7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,54-3,99 (m, 3H), 3,15-2,85 (m, 2H), 2,48-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,49-1,34 (m, 2H), 1,34-1,15 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz,

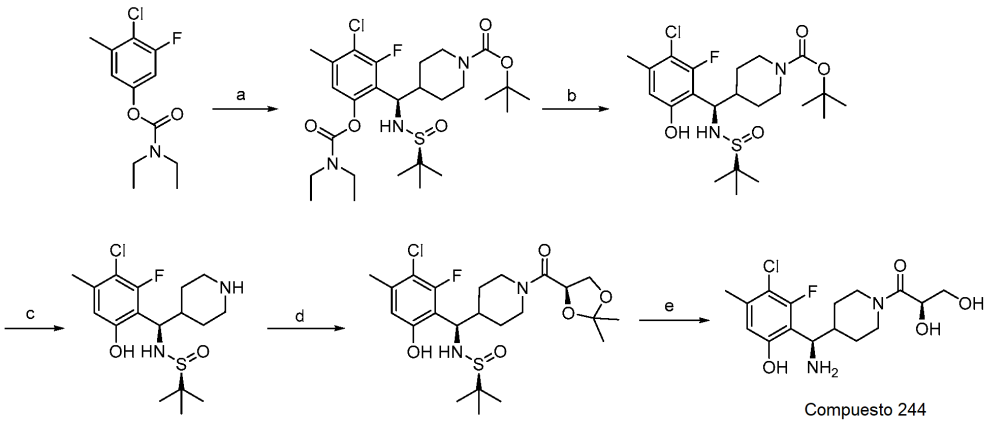
Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			CD_3OD) δ -77,18.
263		ácido trifluoroacético de 6-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-dihidroindol-2-ona	[M + H]$^+$: 414, 416 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,67 (d, *J* = 55,5 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 52,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,19-2,79 (m, 2H), 2,41 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16-1,87 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 57,8 Hz, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) δ -77,19.
267		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-dihidroindol-2-ona	[M + H]$^+$: 414, 416 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,75-4,41 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,04-

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			3,69 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,23-2,71 (m, 2H), 2,48-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13-1,85 (m, 1H), 1,55-1,08 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,18.
269		6-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-2,4-dihidro-1,4-benzoxazin-3-ona	[M + H]$^+$: 430, 432 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,71-4,53 (m, 3H), 4,14 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,00-3,73 (m, 1H), 3,11-2,69 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15-1,81 (m, 1H), 1,53-1,10 (m, 3H);
273		ácido trifluoroacético de 7-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona	[M + H]$^+$: 428, 430 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,67 (d, *J* = 68,8 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 48,9 Hz, 1H), 3,13-2,68 (m, 4H), 2,60

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 63,2 Hz, 1H), 1,54-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,99.
280		(R)-5-(4-(amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil)piperidin-1-carbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo	[M + H]$^+$: 401, 403 (3: 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,33-4,17 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,06-2,84 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 4H), 2,01 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,49-1,16 (m, 3H).
325		ácido trifluoroacético de 4-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-2*H*-isoquinolin-1-ona	[M + H]$^+$: 426, 428 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,93-3,59 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 2,40 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17-1,81

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(m, 2H), 1,33-1,29 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,22.

Ejemplo 210. Compuesto 244 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución de *i*-Pr_2NH (8,98 g, 88,73 mmol) en THF (70 mL) se agregó *n*-BuLi (25,4 mL, 63,53 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo a -65 °C durante 15 min bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 45 min, la solución de reacción se enfrió a -85 °C. y después una solución de *N*,*N*-dietilcarbamato de 4-cloro-3-fluoro-5-metilfenilo (Intermediario 73, Ejemplo 73) (15,00 g, 57,76 mmol) en THF (90 mL) se agregó por goteo durante 0,5 h a -85 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a -85 °C por 40 min bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 4-[[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (22,00 g, 69,52 mmol) en THF (90 mL) se agregó por goteo durante 0,5 h at-80 °C. La mezcla resultante se agitó bajo -65 °C por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) a -65 °C y se diluyó con salmuera (100 mL). La mezcla resultante se

extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/3) para proporcionar 4-[(*R*)-[3-cloro-6-[(dietilcarbamoilo)oxi]-2-fluoro-4-metilfenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como una espuma blancuzca (25 g, 75%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{43}ClFN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 576, 578 (3 : 1), encontrado 576, 578 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (s, 1H), 4,53-3,72 (m, 4H), 3,56-3,25 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,63 (d, *J* = 41,6 Hz, 2H), 2,26 (dd, *J* = 27,8, 17,3 Hz, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 9H), 1,34-1,17 (m, 9H), 1,10 (s, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115,04.

Etapa b:

A una solución de 4-[(*R*)-[3-cloro-6-[(dietilcarbamoilo)oxi]-2-fluoro-4-metilfenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (25,00 g, 43,39 mmol) en MeOH (350 mL) se agregó NaOH (8,68 g, 216,95 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso (1 *N*) a pH 7 y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como una espuma amarilla ligera (20 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{34}ClFN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 477, 479 (3 : 1), encontrado 477, 479 (3 : 1).

Etapa c:

A una solución de 4-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,00 g, 41,93 mmol) en DCM (160 mL) se agregó TFA (40 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1,5 h. La solución resultante se neutralizó con Na_2CO_3 acuoso saturado a 0 °C a pH 8 y se extrajo con DCM (8 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (20,00 g, 88%): LCMS (ESI)

calculado para $C_{17}H_{26}ClFN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 1), encontrado 377, 379 (3 : 1).

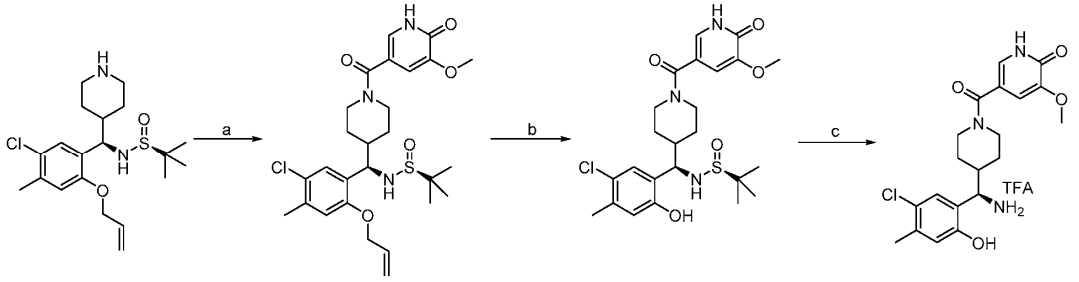
Etapa d:

A una solución agitada de HATU (1,66 g, 4,38 mmol) y ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,51 g, 3,50 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron Et_3N (0,89 g, 8,76 mmol) y una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,10 g, 2,92 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se apagó con agua (80 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)([1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (1,5 g, crudo): $C_{23}H_{34}ClFN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 505, 507 (3 : 1), encontrado 505, 507 (3 : 1).

Etapa e:

A una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,50 g, 2,97 mmol) en THF (15 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 5 mL) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con las siguientes condiciones: Columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 20% B en 6 min; 210 nm; Detector: UV 254 nm; Tiempo de retención: 5,02 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 244 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (296 mg, 28% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}ClFN_2O_4$ $[M + H]^+$: 361, 363 (3 : 1), encontrado 361, 363 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,52 (s, 1H), 4,67-4,44 (m, 2H), 4,13 (dd, *J* = 48,6, 10,5 Hz, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,74-2,54 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,40-1,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119,35.

Ejemplo 211. Compuesto 251 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-metoxi-1$_H$-piridin-2-ona)



Compuesto 251

Etapa a:

A una solución agitada de ácido 5-metoxi-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxílico (0,19 g, 0,94 mmol), EDCI (0,18 g, 0,94 mmol) y HOBt (0,13 g, 0,94 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil] (piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,25 g, 0,63 mmol) y Et_3N (0,19 g, 1,88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(5-metoxi-6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un semi sólido amarillo (0,25 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{36}ClN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 550, 552 (3 : 1), encontrado 550, 552 (3 : 1).

Etapa b:

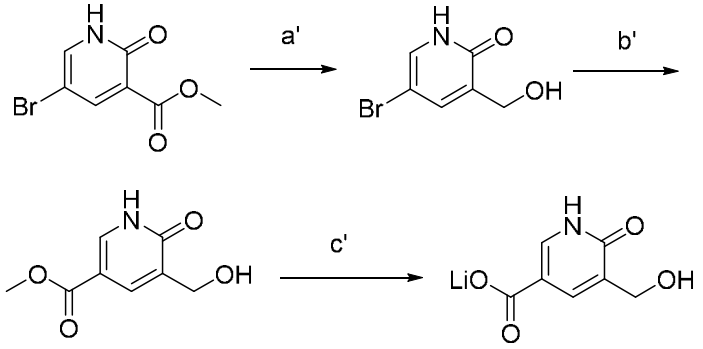
A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(5-metoxi-6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,25 g, crudo) en HOAc (2 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,21 g, 0,18 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)[1-(5-metoxi-6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,20 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{32}ClN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 510, 512 (3 : 1), encontrado 510, 512 (3 : 1).

Etapa c:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)[1-(5-metoxi-6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, crudo) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C 18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 27% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 7,07 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 251 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-metoxi-1$_H$-piridin-2-ona) como un sólido blancuzco (118 mg, 73% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{24}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$: 406, 408 (3 : 1), encontrado 406, 408 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28-7,19 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,57-4,00 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,21-2,86 (m, 2H), 2,52-2,36 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,51-1,32 (m, 2H), 1,31-1,13 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,18.

Los compuestos en la Tabla 1f abajo se prepararon en forma análoga a aquella descrita para el Compuesto 251, partiendo de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y los ácidos correspondientes o sales de ácidos, los cuales se prepararon como se describe en el presente documento, los cuales fueron disponibles a partir de fuentes comerciales.

La sal de ácido usada para preparar el Compuesto 207, 5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de litio, se preparó como sigue.



Etapa a':

A una solución agitada de 5-bromo-2-hidroxi-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 8,55 mmol) en THF (20 mL) y MeOH (1,00 mL) se agregó $LiBH_4$ (8,55 mL, 17,09 mmol, 2 M en THF) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La reacción después se apagó con agua (10mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (10/1) para proporcionar 5-bromo-3-(hidroximetil)-1*H*-piridin-2-ona como un sólido blancuzco (1,00g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_6H_6BrNO_2$ $[M + H]^+$: 204, 206 (1 : 1) encontrado 204, 206 (1 : 1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,90-6,82 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H).

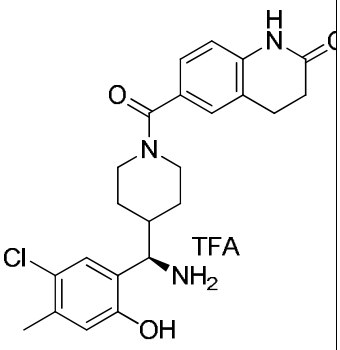
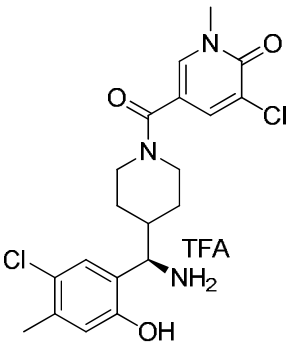
Etapa b':

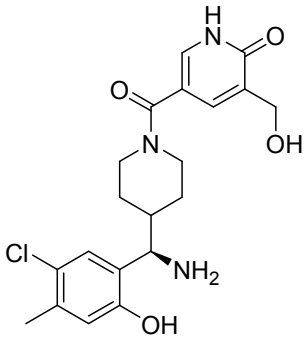
A una solución agitada de 5-bromo-3-(hidroximetil)-1*H*-piridin-2-ona (0,50 g, 2,45 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (0,20 g, 0,25 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó TEA (0,50 g, 4,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de CO (5 atm) y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM/MeOH 20/1) para proporcionar 5-(hidroximetil)-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de metilo como un sólido rosa ligero (60 mg, 13%): LCMS (ESI) calculado para $C_8H_9NO_4$ $[M + H]^+$: 184 encontrado 184.

Etapa c':

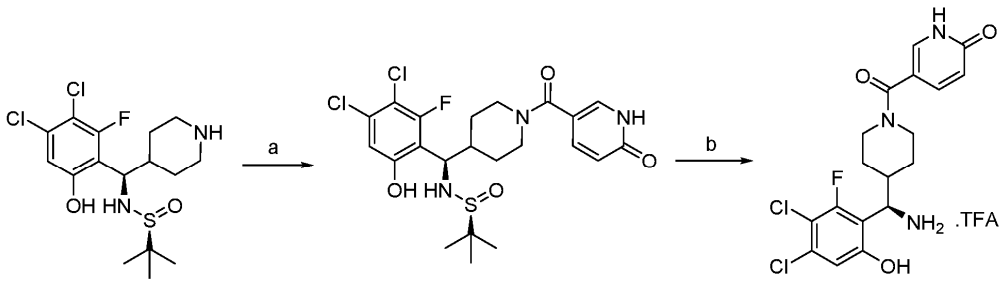
Una solución de 5-(hidroximetil)-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,33 mmol) y $LiOH.H_2O$ (27 mg, 0,66 mmol) en MeOH (1 mL) y H_2O (0,25 mL) se agitó por 1 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de litio como un sólido blancuzco (70 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_7H_7NO_4$ $[M + H]^+$: 170, encontrado 170.

Tabla 1f

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
259		ácido trifluoroacético de 6-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona	[M + H]$^+$: 428, 430 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,19 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,83-4,31 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,13-3,61 (m, 1H), 3,25-2,71 (m, 4H), 2,61 (dd, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 2,49-2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20-1,77 (m, 1H), 1,51-1,12 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,07.
270		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(R)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-cloro-1-metilpiridin-2-ona	[M + H]+: 424, 426 (3 : 2); 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,67-3,95 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,18-2,84 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H),

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			2,09-1,96 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 1H); 19F NMR (376 MHz, CD3OD) δ -77,13.
207		(*R*)-5-(4-(amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil)piperidin-1-carbonil)-3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona	$[M + H]^+$: 406, 408 (3 : 1) encontrado 406, 408 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69-7,63 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,47-4,26 (m, 2H), 4,14 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,12-2,91 (m, 2H), 2,48-2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,49-1,33 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 1H).

Ejemplo 212. Compuesto 257 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-piridin-2-ona)



Compuesto 257

Etapa a:

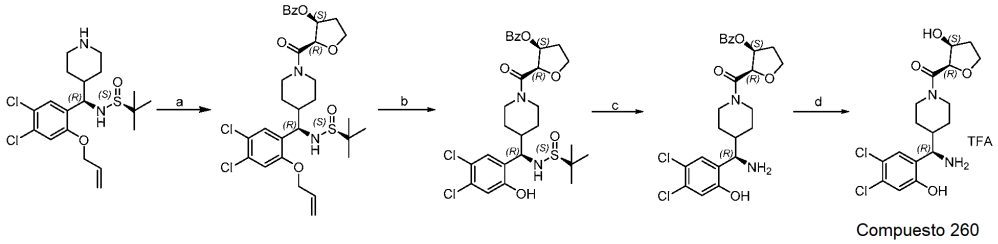
A una solución agitada de ácido 6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxílico (84 mg, 0,60 mmol), EDCI (0,12 g, 0,60 mmol) y HOBt (82 mg, 0,60 mmol) en DMF (4 mL) se agregaron (*R*)-*N*-[(*S*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 18, Ejemplo 18) (0,20 g, 0,50 mmol) y Et_3N (0,15 g, 1,51 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{26}Cl_2FN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 518, 520 (3 : 2), encontrado 518, 520 (3 : 2).

Etapa b:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)piperidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (cruda) en THF (4 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con EA (10 mL). La capa orgánica se extrajo con HCl acuoso (1 *N*, 3 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EA (3 x 10 mL) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 28% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de

retención: 6,43 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 257 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-piridin-2-ona) como un sólido blancuzco (64 mg, 59% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2FN_3O_3$ [M + H]$^+$: 414, 416 (3 : 2), encontrado 414, 416 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,56 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,38-4,06 (m, 2H), 3,15-2,88 (m, 2H), 2,62-2,39 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 1H), 1,55-1,15 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,29, -113,13.

Ejemplo 213. Compuesto 260 (ácido trifluoroacético de (2*R*,3*S*)-2-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ol)



Etapa a:

A una solución agitada de ácido (*2R,3S*)-3-(benzoiloxi)oxolan-2-carboxílico (0,13 g, 0,54 mmol) y HATU (0,20 g, 0,54 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,34 mmol) y Et_3N (0,11 g, 1,07 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo como un sólido amarillo ligero (0,15 g, 57%): LCMS (ESI) calculado para $C_{31}H_{38}Cl_2N_2O_6S$ [M + H]$^+$: 637, 639 (3 : 2), encontrado 637, 639 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 6,07-5,92 (m, 1H), 5,88 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,41-5,28 (m, 2H), 4,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,74-4,39 (m, 4H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,82-3,61 (m, 1H), 2,86 (dt, *J* = 94,8, 12,5 Hz, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 24,7 Hz, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo (0,15 g, 0,24 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,01 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (18 mg, 0,47 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuso saturado (0,5 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo como un aceite marrón (0,15 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_6S$ $[M + H]^+$: 597, 599 (3 : 2), encontrado 597, 599 (3 : 2).

Etapa c:

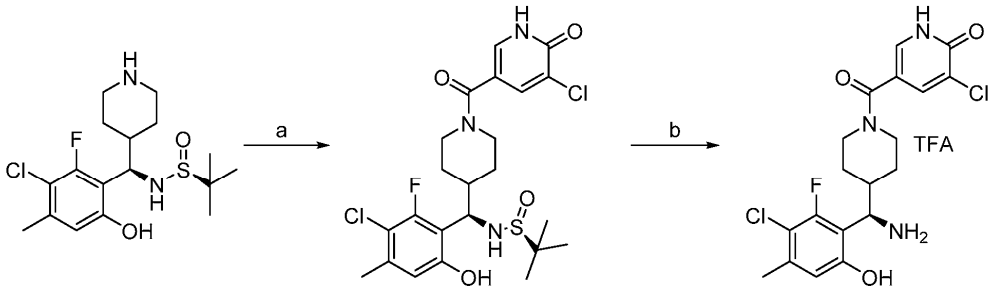
A una solución agitada de benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo (0,15 g, 0,25 mmol) en THF (3 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo como un sólido marrón (0,15 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), encontrado 493, 495 (3 : 2).

Etapa d:

Una solución de benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo (0,15 g, 0,30 mmol) en Metilamina en metanol (5 mL) se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en HCl ac. (1 *N*, 30 mL) y EA (30 mL). Las capas orgánicas se lavaron con HCl acuoso (1 *N*, 2 x 30 mL). Las capas acuosas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,65 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 260 (ácido trifluoroacético de *(2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-

hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ol) como un sólido blancuzco (42 mg, 36% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 389, 391 (3 : 2), encontrado 389, 391 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,75-4,42 (m, 3H), 4,29-3,95 (m, 3H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,18-2,91 (m, 1H), 2,64 (dt, *J* = 39,0, 12,8 Hz, 1H), 2,50-2,28 (m, 1H), 2,28-2,07 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,57-1,07 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.

Ejemplo 214. Compuesto 264 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-cloro-1*H*-piridin-2-ona)



Compuesto 264

Etapa a:

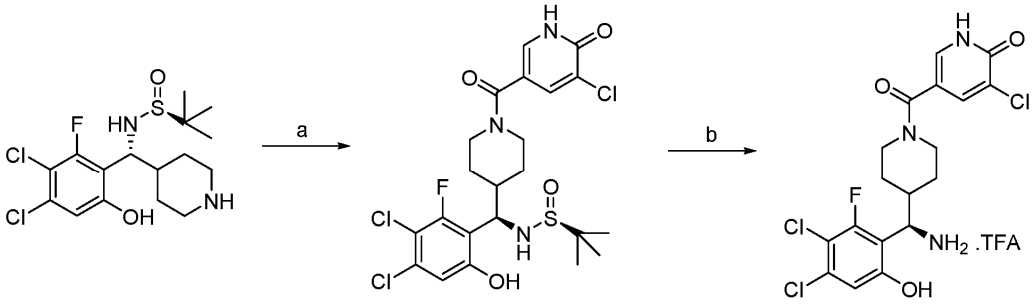
A una solución agitada de *N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)(piperidin-4-il)metil]-2,2-dimetilpropanamida (0,10 g, 0,28 mmol) y Et_3N (60 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron EDC·HCl (80 m, 0,42 mmol) y HOBt (60 mg, 0,42 mmol) y ácido 5-cloro-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxílico (60 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)[1-(5-cloro-6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2,2-dimetilpropanamida como una espuma amarilla ligera (0,10 g, 73%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{28}Cl_2FN_3O_4S$ [M + H]$^+$: 532, 534 (3 : 2), encontrado 532, 534 (3 : 2): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,47-4,17 (m, 2H), 3,11-2,86 (m, 2H), 2,40-2,21 (m, 4H), 1,50-1,24 (m, 5H), 1,14 (d, *J* = 28,3 Hz, 9H).

Etapa b:

Una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)[1-(5-cloro-6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10

g, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y HCl acuoso (6 *N*, 1 mL) se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 29 B% en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,88 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 264 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-cloro-1*H*-piridin-2-ona) (56 mg, 55%) como un sólido blancuzco: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2FN_3O_3$ [M + H]$^+$: 428, 430 (3 : 2), encontrado 428, 430 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,47-4,07 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,49 (q, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,40-2,31 (m, 3H), 2,05 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,52-1,21 (m, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) δ -77,19, -117,77.

Ejemplo 215. Compuesto 266 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-cloro-1*H*-piridin-2-ona)



Compuesto 266

Etapa a:

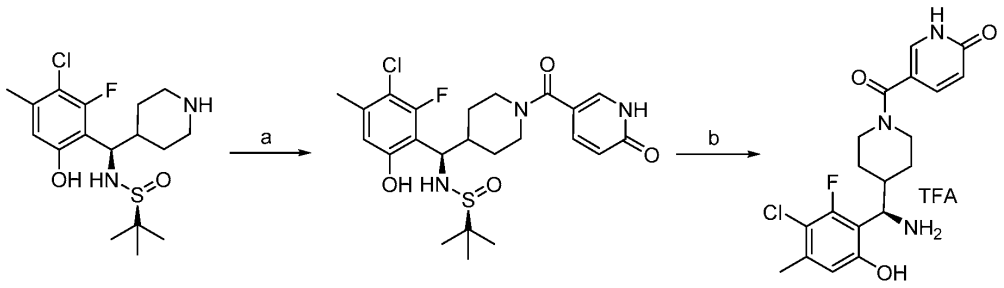
A una solución agitada de ácido 5-cloro-6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxílico (61 mg, 0,35 mmol) y EDCI (0,12 g, 0,60 mmol) y HOBt (82 mg, 0,60 mmol) en DMF (4 mL) se agregaron (*R*)-*N*-[(*S*)-(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 18, Ejemplo 18) (0,14 g, 0,35 mmol) y Et_3N (0,15 g, 1,51 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.

Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-(1-(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)piperidin-4-il)(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{25}Cl_3FN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 552, 554, 556 (3 : 3 : 1), encontrado 552, 554, 556 (3 : 3 : 1).

Etapa b:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-((*R*)-(1-(5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)piperidin-4-il)(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (crudo) en THF (4 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con EA (10 mL). La capa orgánica se extrajo con HCl acuoso (1 *N*, 3 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EA (3 x 10 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 7,80 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 266 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-cloro-1*H*-piridin-2-ona) como un sólido blancuzco (46 mg, 42% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{17}Cl_3FN_3O_3$ $[M + H]^+$: 448, 450, 452 (3 : 3 : 1), encontrado 448, 450, 452 (3 : 3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,39-4,03 (m, 2H), 3,14-2,81 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 1H), 1,53-1,17 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,99, -113,23.

Ejemplo 216. Compuesto 272 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-piridin-2-ona)



Compuesto 272

Etapa a:

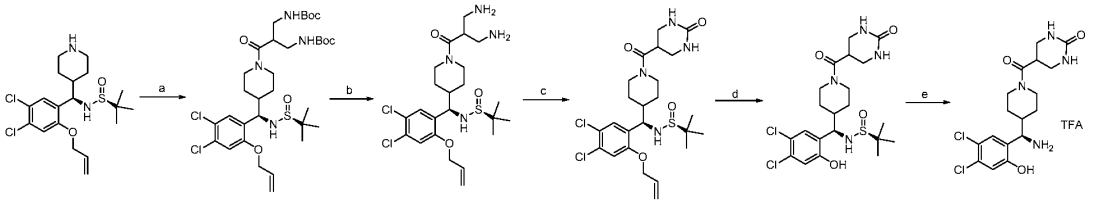
A una solución agitada de ácido 6-oxo-1*H*-piridin-3-carboxílico (44 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron EDCI (0,10 g, 0,60 mmol) y HOBt (81 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)[1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,40 mmol) y Et_3N (0,12 g, 1,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua (más 0,5% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)[1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (0,12 g, 48%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4S$ $[M + H]^+$: 498, 500 (3 : 1), encontrado 498, 500 (3 : 1).

Etapa b:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)[1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,1 g, 0,20 mmol) en THF (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,25 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (con 10 mmol/L de NH_4HCO), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,97 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 272 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1H-piridin-2-ona) como un sólido blancuzco (48 mg, 46%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{21}ClFN_3O_3$ $[M + H]^+$:

394, 396 (3 : 1), encontrado 394, 396 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76-7,56 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,54-3,96 (m, 3H), 3,18-2,82 (m, 2H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,19, -117,75.

Ejemplo 217. Compuesto 275 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-diazinan-2-ona)



Compuesto 275

Etapa a:

A una solución agitada de 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoato de litio (0,70 g, 2,15 mmol, y HATU (0,81 g, 2,15 mmol) en DMF (6 mL) se agregó (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,60 g, 1,43 mmol) y Et_3N (0,43 g, 4,29 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 60% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-(2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo como un semi-sólido amarillo ligero (0,74 g, 72% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{33}H_{52}Cl_2N_4O_7S$ para $[M + H]^+$: 719, 721 (3 : 2), encontrado 719, 721 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,69-5,49 (m, 2H), 5,49-5,30 (m, 2H), 4,71-4,50 (m, 3H), 4,48-4,21 (m, 1H), 4,05-3,79 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 3H), 3,19-2,89 (m, 4H), 2,59-2,37 (m, 1H), 2,22-1,92 (m, 2H), 1,63-1,36 (m, 19H), 1,33-1,20 (m, 2H), 1,17 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de *N*-(2-[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]-3-[4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-il]-3-oxopropil)carbamato de *terc-butilo* (0,74 g, 1,03 mmol) en DCM (8 mL) se agregó TFA (2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (6 mL) a pH 8 a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se extrajo con DCM/MeOH (10/1) (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 47% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[3-amino-2-(aminometil)propanoil]piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un semi-sólido amarillo ligero (0,20 g, 33%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{36}Cl_2N_4O_3S$ para $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,96 (m, 1H), 5,47-5,33 (m, 2H), 4,73 (dd, *J* = 42,4, 13,5 Hz, 1H), 4,62-4,27 (m, 3H), 4,10 (dd, *J* = 35,9, 13,7 Hz, 1H), 3,94-3,70 (m, 1H), 3,11-2,94 (m, 3H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,59-2,41 (m, 1H), 2,25-1,95 (m, 2H), 1,58-1,19 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[3-amino-2-(aminometil)propanoil]piperidin-4-il][4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,39 mmol) en DCM (15 mL) se agregó CDI (56 mg, 0,35 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-oxo-1,3-diazinan-5-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (0,10 g, 48%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_4O_4S$ para $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2), encontrado 545, 547 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,12-5,97 (m, 1H), 5,48-5,25 (m, 2H), 4,76-4,22 (m, 3H), 4,22-3,75 (m, 2H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,49-3,31 (m, 2H), 3,18-2,94 (m, 2H), 2,62-2,35 (m, 1H), 2,35-1,95 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 9H).

Etapa d:

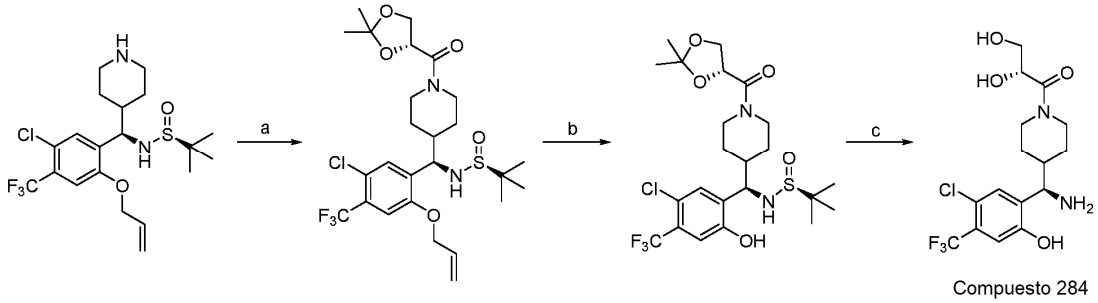
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(2-oxo-1,3-diazinan-5-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,18 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (14 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuso saturado (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-

hidroxifenil)[1-(2-oxo-1,3-diazinan-5-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,10 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_4O_4S$ para $[M + H]^+$: 505, 507 (3 : 2), encontrado 505, 507 (3 : 2).

Etapa e:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(2-oxo-1,3-diazinan-5-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N,* 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,68 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 275 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-diazinan-2-ona) como un sólido blancuzco (50 mg, 53% durante dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_4O_3$ para $[M + H]^+$: 401, 403 (3 : 2), encontrado 401, 403 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,36 (dd, *J* = 58,0, 13,1 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 54,6, 13,8 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 3,07-2,88 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,90 (t, *J* = 16,2 Hz, 1H), 1,30-0,85 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,38.

Ejemplo 218. Compuesto 284 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 284

Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,37 g, 2,49 mmol) y HATU (1,18 g, 3,11 mmol) en DMF (10 mL) se

agregó *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,94 g, 2,08 mmol) y Et_3N (0,42 g, 4,15 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción final se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua con 20 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,68 g, 56%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}ClF_3N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 581, 583 (3 : 1), encontrado 581, 583 (3 : 1).

Etapa b:

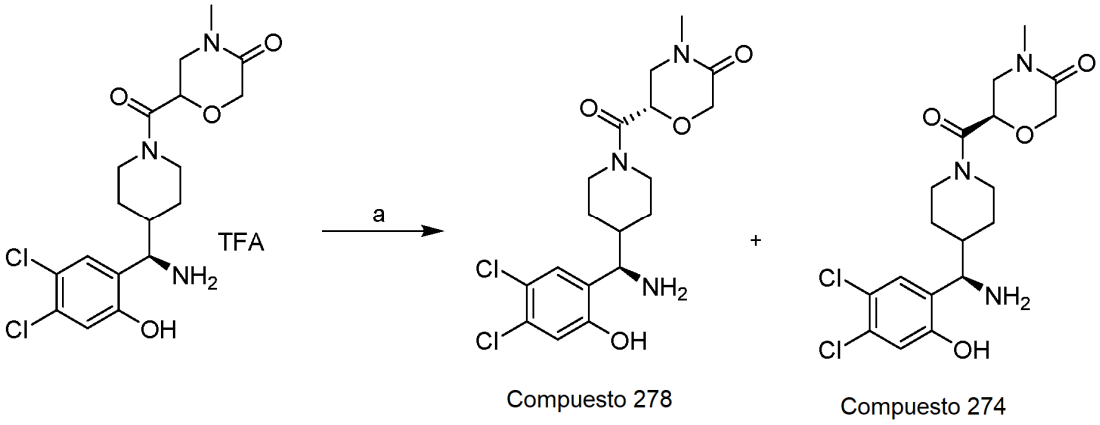
A una mezcla agitada de *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)fenil](1-[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il](hidroxi)metil]piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,68 g, 1,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,13 g, 0,12 mmol) en THF (8 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,88 g, 2,33 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,33 g, 47%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}ClF_3N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 541, 543 (3 : 1), encontrado 541, 543 (3 : 1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 4,65-4,37 (m, 2H), 4,37-4,17 (m, 3H), 3,17-2,95 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 8H), 1,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[5-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,33 g, 0,61 mmol) en THF (4 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La

mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,5 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 284 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (106,2 mg, 43%). LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}ClF_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 1), encontrado 397, 399 (3 : 1): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,15-7,03 (m, 1H), 4,68-4,46 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 40,8, 14,0 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,05 (dt, *J* = 25,9, 12,8 Hz, 1H), 2,64 (dt, *J* = 26,8, 12,7 Hz, 1H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,48 (s, 1H), 1,43-1,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -63,69.

Ejemplo 219. Compuesto 274 (Isómero 1 de 6-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metilmorfolin-3-ona); Compuesto 278 (Isómero 2 de 6-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metilmorfolin-3-ona)



Etapa a:

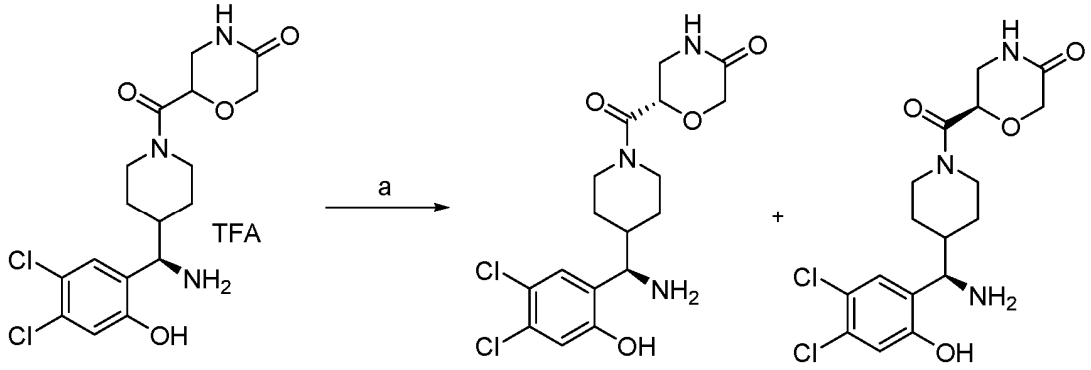
Ácido trifluoroacético de 6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metilmorfolin-3-ona (66,5 mg 0,13 mmol) se separó por Prep-chiral HPLC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IF, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 19 mL/min; Gradiente: 40% B hasta 40% B en 22 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1:12,67 min; RT_2: 17,32 min; Volumen de

Inyección: 0,6 mL.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 278 (Isómero 2 de 6-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metilmorfolin-3-ona) como un sólido blancuzco (18,1 mg, 11 %) a 12,67 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_4$ [M + H]$^+$: 416, 418 (3 : 2), encontrado 416, 418 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,53 (dd, *J* = 41,3, 13,4 Hz, 1H), 4,30-4,16 (m, 2H), 4,14-3,97 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 18,3, 7,7 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 12,1, 8,6 Hz, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,19-2,94 (m, 4H), 2,72-2,53 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,38-1,04 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 274 (Isómero 1 de 6-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metilmorfolin-3-ona) como un sólido blancuzco (17,3 mg, 11%) a 17,32 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_4$ [M + H]$^+$: 416, 418 (3 : 2), encontrado 416, 418 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,75 (td, *J* = 8,2, 3,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 35,4, 13,3 Hz, 1H), 4,31-4,06 (m, 2H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,12-2,98 (m, 4H), 2,75-2,51 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,51 (t, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,40-1,04 (m, 2H).

Ejemplo 220. Compuesto 276 (Isómero 2 de 6-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona)



Compuesto 276

Etapa a:

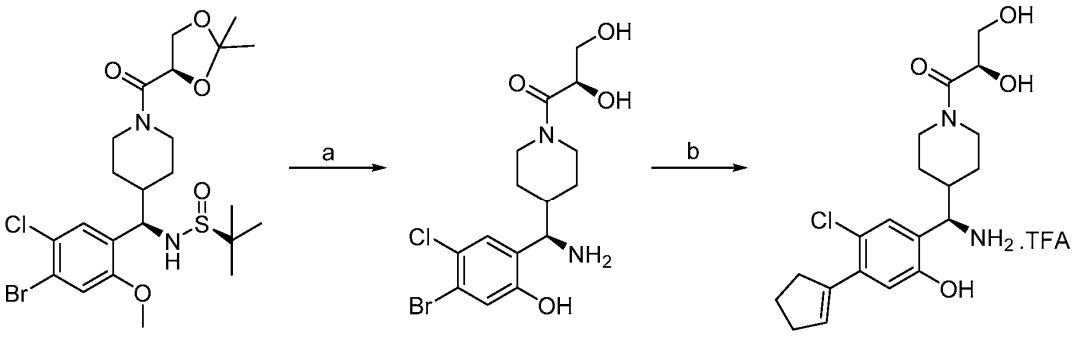
6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona (0,12 g, 0,23 mmol) se separó por Chiral HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A:

MTBE (más 0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 10% B en 21 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 12,96 min; RT_2: 18,67 min; Volumen de Inyección: 0,3 mL; Número de Corridas: 17.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como (6*S*)-6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona como un sólido blancuzco (37 mg, 41%) a 12,96 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), encontrado 402, 404 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,70-4,43 (m, 2H), 4,34-3,98 (m, 2H), 3,98-3,76 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,21-2,89 (m, 1H), 2,78-2,50 (m, 1H), 2,28-1,65 (m, 3H), 1,60-1,40 (m, 1H), 1,40-1,02 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 276 (Isómero 2 de 6-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]morfolin-3-ona) como un sólido blancuzco (41 mg, 44%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), encontrado 402, 404 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,72-4,43 (m, 2H), 4,24 (qd, *J* = 16,6, 3,7 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 40,0, 13,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 16,3, 7,7 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 12,8, 9,0 Hz, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,19-2,92 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,40-1,11 (m, 2H).

Ejemplo 221. Compuesto 318 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-2-hidroxifenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 318

Etapa a:

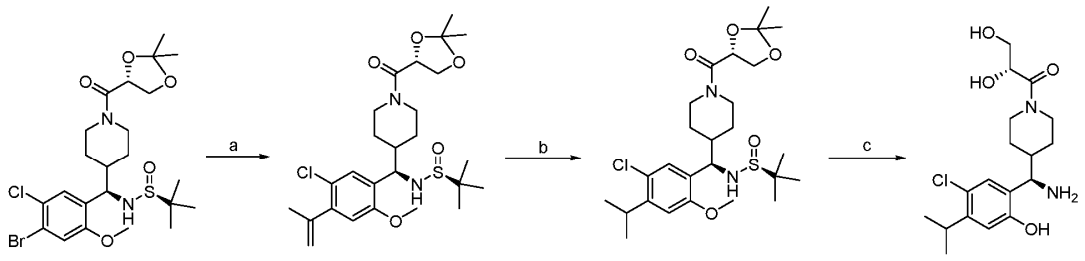
A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 23, Ejemplo 23) (0,10 g, 0,18 mmol) en DCM (2 mL) se

agregaron BBr_3 (0,27 g, 1,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (3 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 30% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4-bromo-5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona como un aceite amarillo ligero (60 mg, 67%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}BrClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 407, 409, 411 (2 : 3 : 1), encontrado 407, 409, 411 (2 : 3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,71-4,43 (m, 1H), 4,30-4,05 (m, 2H), 3,76-3,58 (m, 2H), 3,19-2,95 (m, 1H), 2,67 (dt, *J* = 42,6, 12,9 Hz, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,48-1,07 (m, 3H).

Etapa b:

A una solución de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4-bromo-5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona (30 mg, 0,07 mmol) y 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (29 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron Na_2CO_3 (23 mg, 0,22 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (12 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno por tres veces. Después de agitar por 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EA (15 mL). La solución resultante se extrajo con HCl acuoso (1 *N*, 3 x 10 mL). Las capas acuosas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5μm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 8% B hasta 35% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 6,50 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 318 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino[5-cloro-4-(ciclopent-1-en-1-il)-2-hidroxifenil]metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (12 mg, 33%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{27}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 395, 397 (3 : 1), encontrado 395, 397 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,14 (q, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,71-4,46 (m, 2H), 4,28-4,03 (m, 2H), 3,83-3,56 (m, 2H), 3,17-2,95 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,08-1,88 (m, 3H), 1,50-1,11 (m, 3H).

Ejemplo 222. Compuesto 282 ((2*R*)-1-(4-((*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-isopropilfenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 282

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 23, Ejemplo 23) (0,50 g, 0,88 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,22 g, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H_2O (1,25 mL) se agregaron Na_2CO_3 (0,28 g, 2,65 mmol) y Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (72 mg, 0,08 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno por tres veces y se agitó por 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con EA (20 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-2-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,37 g, 79%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{39}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 1), encontrado 527, 529 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (d, *J* = 20,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,74-4,61 (m, 2H), 4,61-4,43 (m, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 4,28-4,05 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,12-2,85 (m, 1H), 2,55 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 3H), 1,45-1,38 (m, 6H), 1,18 (d, *J* = 12,9 Hz, 9H).

Etapa b:

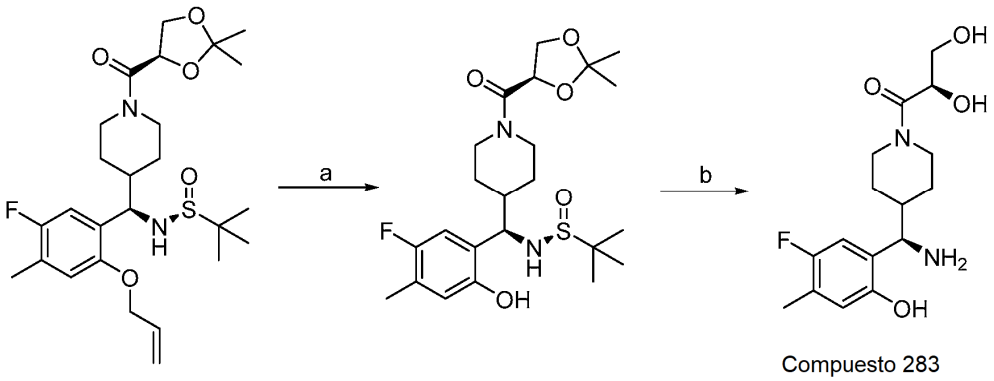
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-2-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,19 mmol) en MeOH (2 mL) se agregó PtO_2 (30 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se desgasificó con hidrógeno por tres veces y se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de

hidrógeno (1,5 atm). La mezcla resultante se filtró. La torta filtrada se lavó con MeOH (3 x 30 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-isopropil-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite marrón (0,10 g, 99%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{41}ClN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 529, 531 (3 : 1), encontrado 529, 531 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,58-4,35 (m, 2H), 4,30-3,98 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,18-2,88 (m, 1H), 2,63 (dt, *J* = 23,0, 12,6 Hz, 1H), 2,26-1,97 (m, 3H), 1,48-1,30 (m, 7H), 1,30-1,21 (m, 8H), 1,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-isopropil-2-metoxifenil)[1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,19 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (0,47 g, 1,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con MeOH (2 mL) a 0 °C. La mezcla se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25% B hasta 45% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,50 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 282 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-isopropilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (16 mg, 22% durante dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{27}ClN_2O_4$ [M + H]$^+$: 371, 373 (3 : 1), encontrado 371, 373 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,65-4,44 (m, 2H), 4,11 (dd, *J* = 46,7, 13,7 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,78-3,55 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,11-2,93 (m, 1H), 2,75-2,49 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 1H), 1,38-1,07 (m, 8H).

Ejemplo 223. Compuesto 283 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 283

Etapa a:

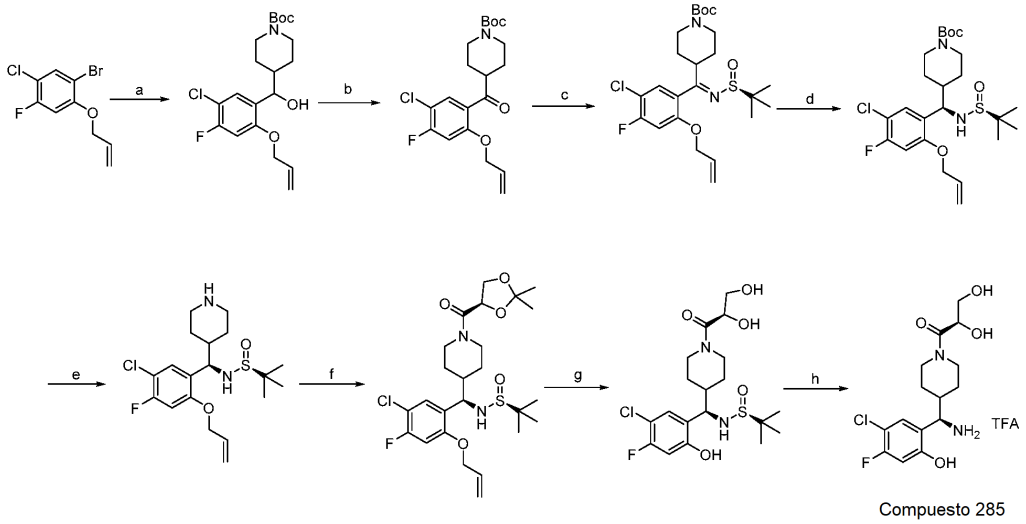
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il][5-fluoro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (30 mg, 0,06 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) a temperatura ambiente. y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (20 mg, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{35}FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 471, encontrado 471.

Etapa b:

Una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (20 mg, 0,042 mmol) y HCl acuoso (6 *N*, 0,50 mL) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 32% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 7,38 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 283 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-fluoro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (4 mg, 29%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 327, encontrado 327; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,82 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,63

(d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 48,1, 13,8 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 1H), 1,40-1,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -131,97.

Ejemplo 224. Compuesto 285 ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona



Compuesto 285

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Intermediario 21, Ejemplo 21) (0,60 g, 2,25 mmol) en THF (3 mL) se agregó *i*-PrMgCl (2,25 mL, 2,25 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 min. Después una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,88 mmol) en THF (4 mL) se agregó por goteo en la solución anterior a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C por 1 h adicional. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL). La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL), y después la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar *terc-butilo* 4-[[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato como un aceite amarillo ligero (0,60 g, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{27}ClFNO_4$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 :1),

encontrado 400, 402 (3 :1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,10-5,96 (m, 1H), 5,39 (dd, *J* = 24,6, 13,8 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,24-4,06 (m, 3H), 2,77-2,50 (m, 2H), 1,95-1,68 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 2,6 Hz, 9H), 1,45-1,20 (m, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,60 g, 1,50 mmol) en DCM (4 mL) se agregó reactivo Dess-Martin (0,95 g, 2,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (5 mL). La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (8/1) para proporcionar 4-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,60 g, 98%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{25}ClFNO_4$ $[M + Na]^+$: 420, 422 (3 : 1), encontrado 420, 422 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,15-5,98 (m, 1H), 5,58-5,33 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,29-4,06 (m, 3H), 3,47-3,33 (m, 1H), 2,93-2,62 (m, 3H), 1,96-1,68 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 1,51 mmol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,55 g, 4,52 mmol) en THF (4 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (3,44 g, 15,08 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó calentar a 70 °C y se agitó por 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 4-[[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite

amarillo ligero (0,53 g, 70%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}ClFN_2O_4S$ [M + H]$^+$: 501, 503 (3 : 1), encontrado 501, 503 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 (s, 1H), 6,72 (d, 2,9 Hz, 1H), 6,09-5,91 (m, 1H), 5,37 (dd, *J* = 33,6, 14,0 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,23-4,07 (m, 1H), 2,90-2,55 (m, 4H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,23 (s, 9H)

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[(*1E*)-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,53 g, 1,06 mmol) en THF (5 mL) se agregó DIBAL-H (2,08 mL, 2,08 mmol, 1M en tolueno) por goteo a -70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó por 1 h a -70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL). La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar 4-[(*R*)-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (0,43 g, 81%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}ClFN_2O_4S$ [M + H]$^+$: 503, 505 (3 : 1), encontrado 503, 505 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,11-5,93 (m, 1H), 5,48-5,28 (m, 2H), 4,64-4,39 (m, 2H), 4,31-4,04 (m, 1H), 4,23-4,04 (m, 1H), 3,83-3,61 (m, 1H), 2,74-2,52 (m, 2H), 2,03-1,78 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (s, 9H).

Etapa e:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,40 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se neutralizó con Na_2CO_3 acuoso saturado a pH 8. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,16 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa

directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}ClFN_2O_2S$ [M + H]$^+$: 403, 405 (3 : 1), encontrado 403, 405 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,09-5,89 (m, 1H), 5,48-5,31 (m, 2H), 4,68-4,49 (m, 2H), 4,49-4,32 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,42 (dd, *J* = 33,0, 12,6 Hz, 1H), 2,91-2,71 (m, 2H), 2,38-2,12 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 1H), 1,78-1,51 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa f:

A una solución agitada de ácido (*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (87 mg, 0,60 mmol) y HATU (0,23 g, 0,60 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,16 g, 0,40 mmol) y Et_3N (80 mg, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 58% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (0,18 g, 85%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}ClFN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 531, 533 (3 : 1), encontrado 531, 533 (3 : 1).

Etapa g:

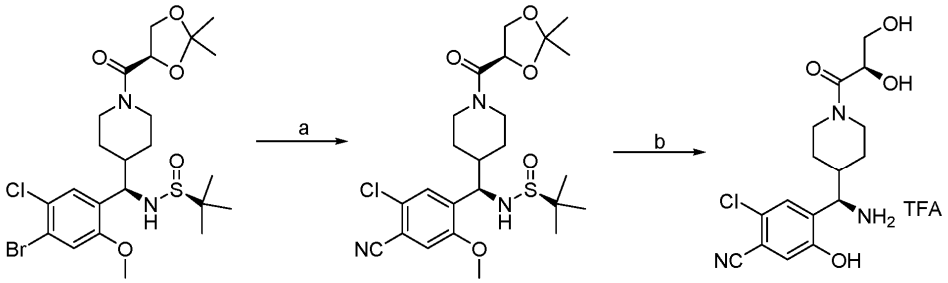
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,18 g, 0,34 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (26 mg, 0,69 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución de reacción se apagó con agua (0,5 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)([1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (0,15 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}ClFN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 451, 453 (3 : 1), encontrado 451, 453 (3 : 1);

Etapa h:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)([1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,13 g,

0,29 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 18% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,95 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 285 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (30 mg, 25% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}ClFN_2O_4$ [M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 1), encontrado 347, 349 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,72-4,45 (m, 2H), 4,36-3,97 (m, 2H), 3,77-3,57 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 1H), 2,81-2,56 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 1H), 1,51-1,09 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,20, -114,76.

Ejemplo 225. Compuesto 286 (ácido trifluoroacético de 4-[(*R*)-amino([1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]-2-cloro-5-hidroxibenzonitrilo)



Compuesto 286

Etapa a:

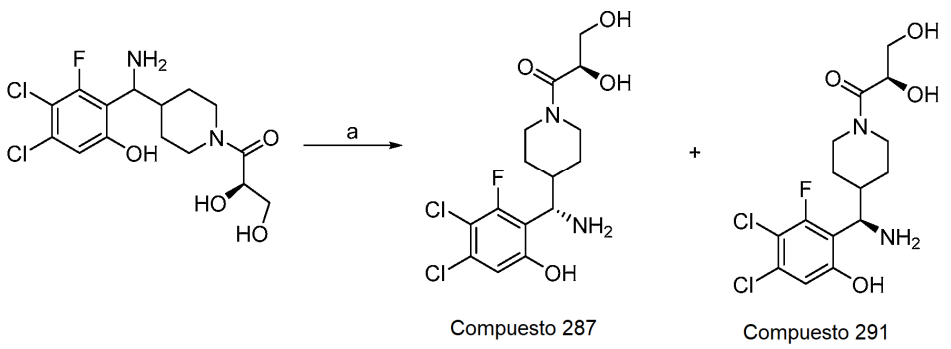
A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 23, Ejemplo 23) (90 mg, 0,16 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (18 mg, 0,02 mmol) en NMP (2 mL) se agregó $Zn(CN)_2$ (37 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con radiación de microondas por 2 h a 150 °C. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo

con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciano-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (20 mg, 17%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}ClN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 512, 514 (3 : 1), encontrado 512, 514 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,71-4,60 (m, 2H), 4,59-4,36 (m, 1H), 4,29-4,07 (m, 2H), 3,92-3,77 (m, 4H), 2,97 (dt, *J* = 63,9, 13,0 Hz, 1H), 2,53 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,53-1,24 (m, 9H), 1,18 (d, *J* = 10,6 Hz, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciano-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (59 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (1 mL) a 0 °C. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm, n; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 23% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 6,03 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 286 (ácido trifluoroacético de 4-[(*R*)-amino([1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]-2-cloro-5-hidroxibenzonitrilo) como un sólido anaranjado (4 mg, 22%): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}ClN_3O_4$ $[M + H]^+$: 354, 356 (3 : 1), encontrado 354, 356 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,71-4,44 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 1H), 2,66 (dt, *J* = 44,9, 12,9 Hz, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,50-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,93.

Ejemplo 226. Compuesto 287 ((R)-1-(4-((S)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 291 ((R)-1-(4-((R)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 287 Compuesto 291

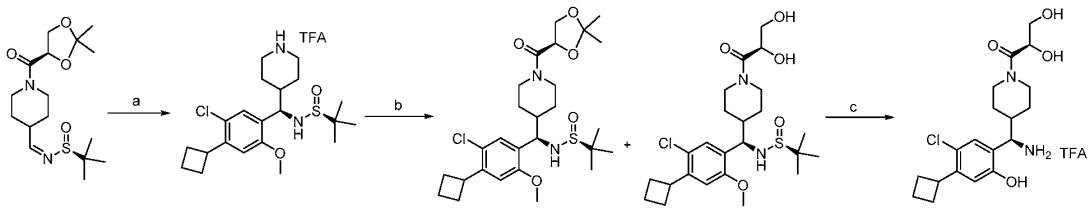
Etapa a:

(2*R*)-1-[4-[amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona (106,00 mg) se separó por Chiral-HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 30% B en 23 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 13,338 min; RT_2: 18,463 min; Volumen de Inyección: 0,4 ml.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 291 ((*R*)-1-(4-((*R*)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (31 mg, 29%) a 7,47 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2), encontrado 381, 383 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,66 (s, 1H), 4,68-4,44 (m, 2H), 4,27-4,04 (m, 2H), 3,81-3,50 (m, 2H), 3,21-2,96 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,46-1,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -116,15.

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 287 ((R)-1-(4-((S)-amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (28 mg, 26%) a 10,05 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2), encontrado 381, 383 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,66 (s, 1H), 4,68-4,44 (m, 2H), 4,27-4,04 (m, 2H), 3,81-3,50 (m, 2H), 3,21-2,96 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,46-1,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -116,15.

Ejemplo 227. Compuesto 288 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-ciclobutil-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 288

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxibenceno (0,24 g, 0,87 mmol) en THF (4 mL) se agregó *n*-BuLi (0,35 mL, 0,88 mmol, 2,5 M en hexano) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a -78 °C por 30 min. Después una solución de (*S*)-*N*-([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il]metilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,44 mmol) en THF (3 mL) se agregó en la solución. La solución resultante se agitó a -78 °C por 2 h adicional. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se diluyó con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 43% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar ácido trifluoroacético de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (0,12 g, 64%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{33}ClN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 413, 415 (3 :1), encontrado 413, 415 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,04-2,81 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 3H), 2,23-1,98 (m, 4H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,67-1,34 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 1H), 1,13 (s, 9H).

Etapa b:

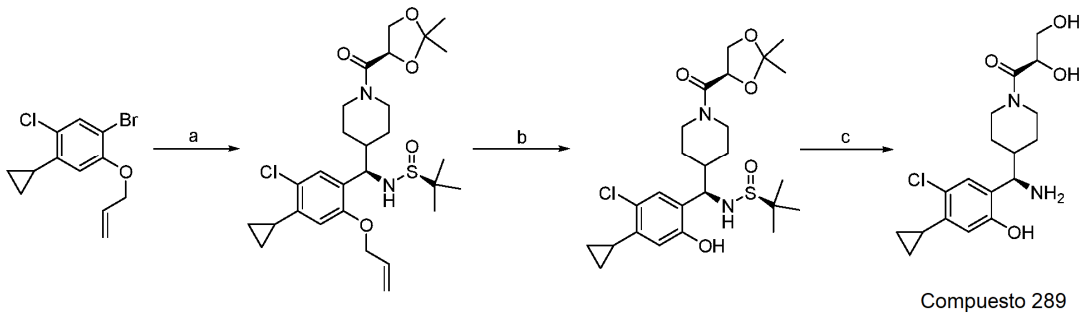
A una solución agitada de ácido (*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (64 mg, 0,44 mmol) y HATU (0,17 g, 0,45 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,29 mmol) y Et_3N (88 mg, 0,87 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 65% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxifenil)([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (50 mg, 38%); LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{41}ClN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 541, 543 (3 : 1), encontrado 541, 543 (3 : 1) y (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxifenil)([1-[(*2R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (30 mg, 25%): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{37}ClN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 501, 503 (3 : 1), encontrado 501, 503 (3 : 1).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxifenil)([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (50 mg, 0,09 mmol) y (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metoxifenil)([1-[(*2R*)-2,3-dihidroxipropanoil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (30 mg, 0,06 mmol) en DCM (2 mL) se agregó BBr_3 (0,14 g, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se apagó con MeOH (1 mL) a 0 °C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 45% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,62 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 288 (ácido trifluoroacético de (*2R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-ciclobutil-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (28,3 mg, 25% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{27}ClN_2O_4$ [M + H]$^+$: 383, 385 (3 : 1), encontrado 383, 385 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,70-4,38 (m, 2H), 4,32-4,03 (m, 2H), 3,87-3,56 (m, 3H), 3,19-2,92 (m, 1H), 2,67 (dt, *J* = 45,2, 12,8 Hz, 1H), 2,48-2,29 (m, 3H), 2,19-1,93 (m, 4H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,48-1,06 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,99.

Ejemplo 228. Compuesto 289 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-ciclopropil-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 289

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-4-ciclopropil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Intermediario 72, Ejemplo 72) (0,1 g, 0,43 mmol) en THF (3 ml) se agregó *n*-BuLi (0,17 mL, 0,43 mmol, 2,5 M en hexanos) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C por 30 min. Después (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il]metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,29 mmol) se agregó en 10 min. La solución resultante se agitó a -78 °C por 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL). La mezcla se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 62% de ACN en agua (más 0,01% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*S*)-[5-cloro-4-ciclopropil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (30 mg, 19%): LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{41}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 553, 555 (3 : 1), encontrado, 553, 555 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,16-6,00 (m, 1H), 5,49-5,23 (m, 2H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,62-4,35 (m, 4H), 4,32-4,01 (m, 3H), 3,16-2,87 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,27-1,99 (m, 3H), 1,45-1,22 (m, 8H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 9H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,76-0,66 (m, 2H).

Etapa b:

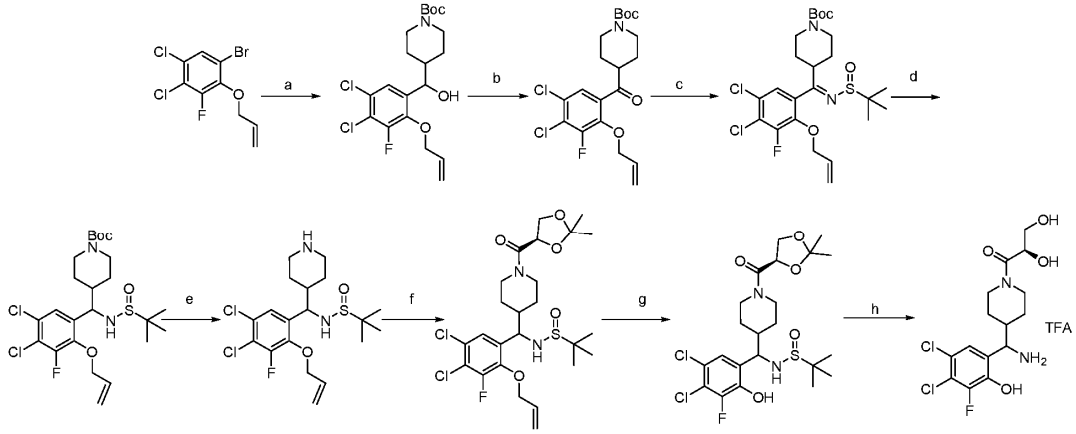
A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-ciclopropil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (35 mg, 0,06 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (5 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con H_2O (2 mL). La mezcla resultante

se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclopropil-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (35 mg, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{37}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 513, 515 (3 : 1), encontrado, 513, 515 (3 : 1);

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-ciclopropil-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (35 mg, 0,07 mmol) en THF (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 15 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,03 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 289 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-ciclopropil-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (11 mg, 44%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 1), encontrado 369, 371 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,10 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,67-4,47 (m, 2H), 4,11 (dd, *J* = 47,7, 13,8 Hz, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,74-3,54 (m, 2H), 3,13-2,93 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,40-1,11 (m, 2H), 1,06-0,84 (m, 2H), 0,70-0,53 (m, 2H).

Ejemplo 229. Compuesto 290 ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[amino(4,5-dicloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona



Compuesto 290

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Intermediario 46, Ejemplo 46) (0,80 g, 2,67 mmol) en THF (6 mL) se agregó *i*-PrMgCl (1,60 mL, 3,20 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,62 g, 2,93 mmol) en THF (4 mL) se agregó por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EA (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (0,55 g, 48%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{26}Cl_2FNO_4$ $[M + H - 100]^+$: 334, 336 (3 : 2), encontrado 334, 336 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución de 4-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g, 1,27 mmol) en DCM (10 mL) se agregó reactivo Dess-Martin (0,81 g, 1,90 mmol) a 0 °C. Después la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla resultante se lavó con co-solvente de $NaHCO_3$ acuoso/Na_2SO_3 acuoso (20 mL, v/v = 1/1). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[4,5-dicloro-3-

fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,50 g, 91%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{24}Cl_2FNO_4$ [M + H - 56]$^+$: 376, 378 (3 : 2), encontrado 376, 378 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,08-5,95 (m, 1H), 5,46-5,30 (m, 2H), 4,75-4,67 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,85 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 9 H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50g, 1,16 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,28 g, 2,31 mmol) en THF (20 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (2,64 g, 11,57 mmol) en una porción bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 30 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (60 mL). La mezcla resultante se filtró. El filtrado se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,80 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{33}Cl_2FN_2O_4S$ [M + H - 100]$^+$: 435, 437 (3 : 2), encontrado 435, 437 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,80 g, 2,24 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,17 g, 4,48 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso (40 mL) y se concentró para remover MeOH. Después la capa acuosa se extrajo con EA (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,80 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{35}Cl_2FN_2O_4S$ [M + H - 100]$^+$: 437, 439 (3 : 2), encontrado 437, 439 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,80 g, crudo) en DCM (8 mL) se agregó TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH 8. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,60 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{27}Cl_2FN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 437, 439 (3 : 2), encontrado 437, 439 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución agitada de ácido (4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,13 g, 0,89 mmol) y HATU (0,39 g, 1,03 mmol) en DMF (8 mL) se agregaron *N*-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,60 g, crudo) y Et_3N (0,48 mL, 4,71 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se vertió en agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,50 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{35}Cl_2FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 565, 567 (3 : 2), encontrado 565, 567 (3 : 2).

Etapa g:

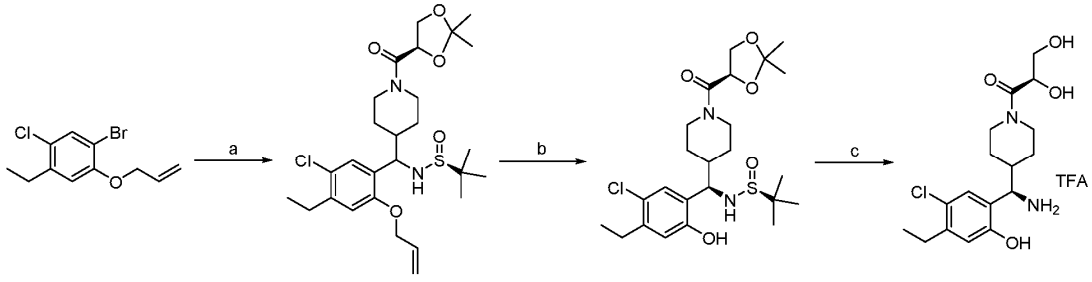
A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-3-fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,50 g, cruda) y $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,02 mmol) en THF (6 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,13 g, 3,54 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (3 mL) a 0 °C y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-

metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,50 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{31}Cl_2FN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 525, 527 (3 : 2), encontrado 525, 527 (3 : 2).

Etapa h:

A una mezcla agitada de *N*-[(4,5-dicloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,50 g, crudo) en THF (3 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N,* 3 mL)) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBDa, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 22% B en 7 min; Detector: 220 nm; Tiempo de retención: 6,48 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 290 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[amino(4,5-dicloro-3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (55,9 mg, 10% total 6 etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ $[M + H]^+$: 381, 383 (3 : 2), encontrado 381, 383 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (s, 1H), 4,72-4,41 (m, 2H), 4,32-4,03 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,08 (dt, *J* = 44,1, 12,7 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 44,2, 12,9 Hz, 1H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,50-1,16 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -77,014, -132,61.

Ejemplo 230. Compuesto 292 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-etil-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 292

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-4-etil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Intermediario 57, Ejemplo 57) (0,24 g, 0,87 mmol) en THF (4 mL) se

agregó *n*-BuLi (0,34 mL, 0,85 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a -78 °C por 30 min. Después una solución de (*S*)-*N*-([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il]metilideno)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,58 mmol) en THF (2 mL) se agregó en la solución. La reacción se agitó a -78 °C por 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se diluyó con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 65% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-etil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (0,15 g, 48%): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{41}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 541, 543 (3 : 1), encontrado 541, 543 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,20 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,19-5,97 (m, 1H), 5,37-5,23 (m, 2H), 4,76-4,47 (m, 4H), 4,36-3,97 (m, 2H), 3,79-3,57 (m, 2H), 3,20-2,83 (m, 1H), 2,82-2,39 (m, 3H), 2,30-2,03 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 3H), 1,16-1,11 (m, 10H).

Etapa b:

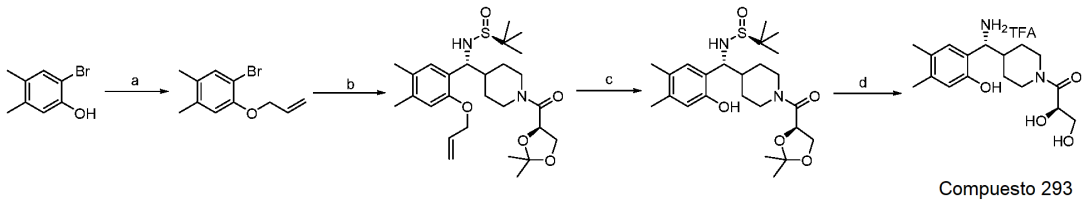
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-etil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,28 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0,003 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (21 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-etil-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,15 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{37}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 501, 503 (3 : 1), encontrado 501, 503 (3 : 1).

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-4-etil-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,15 g, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N,* 1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5µm n; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,34 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 292 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-4-etil-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (23 mg, 18% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{25}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 357, 359 (3 : 1), encontrado 357, 359 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,66-4,47 (m, 2H), 4,29-4,04 (m, 2H), 3,69-3,55 (m, 2H), 3,16-3,01 (m, 1H), 2,79-2,54 (m, 3H), 2,48-2,26 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,96.

Ejemplo 231. Compuesto 293 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 293

Etapa a:

A una solución agitada de 2-bromo-4,5-dimetilfenol (2,00 g, 9,94 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron 3-bromoprop-1-eno (1,81 g, 14,92 mmol) y K_2CO_3 (2,75 g, 19,89 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 40 °C por 16 h. La reacción se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE para proporcionar 1-bromo-4,5-dimetil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite blancuzco (1,29 g, 54 %): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,15-6,00 (m, 1H), 5,53-5,42 (m, 1H), 5,31-5,20 (m, 1H), 4,70-4,45 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 16,0 Hz, 6H).

Etapa b:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dimetil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno(0,10 g, 0,43 mmol) en THF (3 ml) se agregó *n*-BuLi (0,18 mL, 0,450 mmol, 2,5 M en hexanos) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C por 30 min. Después (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il]metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,29 mmol) se agregó. La solución resultante se agitó a -78 °C por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL). La mezcla resultante se diluyó con EA (20 mL) y agua (20 mL), la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/4) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*S*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il][4,5-dimetil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (42 mg, 29 %): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{42}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 507, encontrado 507; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,21-6,06 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,47-4,33 (m, 1H), 4,29-4,00 (m, 4H), 3,17-2,87 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 7H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 9H).

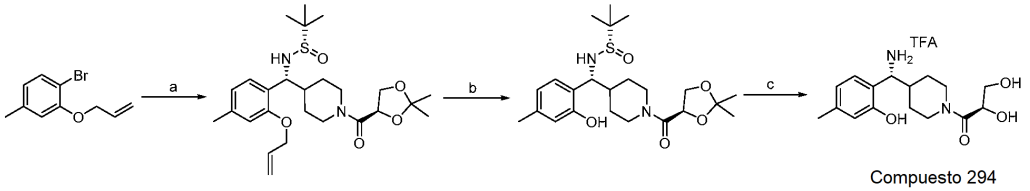
Etapa c:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il][4,5-dimetil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (43 mg, 0,08 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,01 mmol) en THF (1 mL) se agregó $NaBH_4$ (6 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con H_2O (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (43 mg, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{38}N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 467, encontrado 467.

Etapa d:

A una solución agitada de *N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)metil]-2,2-dimetilpropanamida (43 mg, 0,09 mmol) en THF (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 0,50 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,03 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 293 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (11 mg, 25% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 323, encontrado 323; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,72-4,41 (m, 2H), 4,31-3,98 (m, 2H), 3,78-3,57 (m, 2H), 3,15-2,97 (m, 1H), 2,66 (dt, *J* = 50,5, 13,3 Hz, 1H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 6H), 2,10-1,88 (m, 1H), 1,45-1,09 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.

Ejemplo 232. Compuesto 294 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 294

Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Intermediario 53, Ejemplo 53) (99 mg, 0,44 mmol) en THF (3 mL) se agregó *n*-BuLi (0,17 mL, 0,425 mmol, 2,5 M en n-hexanos) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C por 30 min. Después (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il]metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,29 mmol) se agregó en la reacción. La solución resultante se agitó a -78 °C por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la capa acuosa se

extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/4) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il][4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (35 mg, 24%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{40}N_2O_5S$ [M + H]$^+$: 493, encontrado 493.

Etapa b:

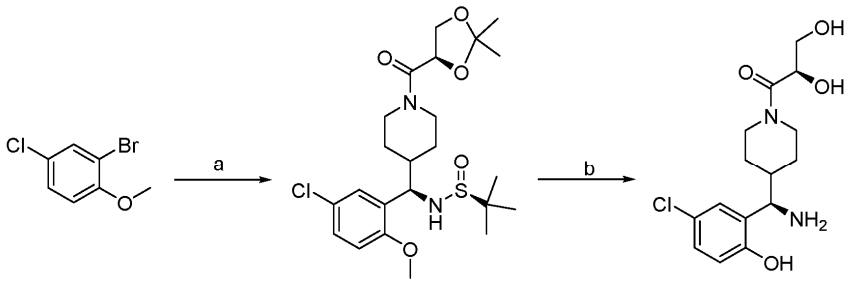
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il][4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (30 mg, 0,06 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,70 mg, 0,001 mmol) en THF (0,5 mL) se agregaron $NaBH_4$ (5 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](2-hidroxi-4-metilfenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (20 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{36}N_2O_5S$ [M + H]$^+$: 453, encontrado 453.

Etapa c:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il](2-hidroxi-4-metilfenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (30 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N,* 0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 2% B hasta 18% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,00 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 294 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un aceite marrón (4 mg, 15% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{24}N_2O_4$ para [M + H]$^+$: 309, encontrado 309; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J*

= 7,1 Hz, 2H), 4,68-4,40 (m, 2H), 4,30-4,01 (m, 2H), 3,78-3,52 (m, 2H), 3,07 (dt, *J* = 50,3, 10,9 Hz, 1H), 2,66 (dt, *J* = 50,7, 12,8 Hz, 1H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,53-0,99 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,96.

Ejemplo 233. Compuesto 295 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 295

Etapa a:

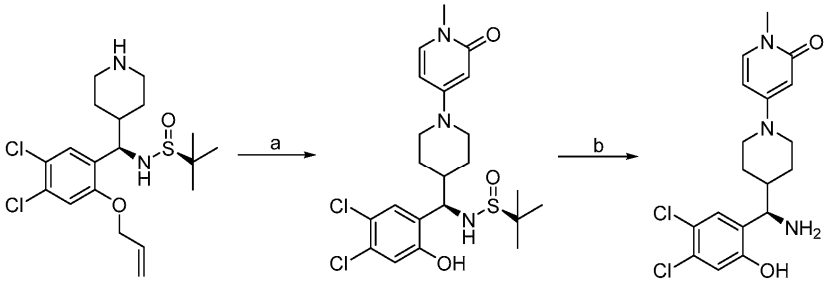
A una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-1-metoxibenceno (96 mg, 0,44 mmol) en THF (3 ml) se agregó *n*-BuLi (0,17 mL, 0,43 mmol, 2,5 M en hexanos) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C por 30 min. Después (*S*)-*N*-[[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il]metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,29 mmol) se agregó en la reacción. La solución resultante se agitó a -78 °C por 1 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL). La mezcla resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/4) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (55 mg, 52%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{35}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 487, 489 (3 : 1), encontrado 487, 489 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 4,74-4,59 (m, 1H), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,38-4,05 (m, 1H), 3,97-3,69 (m, 4H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,15-2,46 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,55-1,21 (m, 9H), 1,21-1,11 (m, 9H).

Etapa b:

(*S*)-*N*-[(*R*)-(5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (60 mg, 0,12 mmol) en DCM

(2 mL) se agregó BBr_3 (93 mg, 0,37 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (2 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,43 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 295 (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona como un sólido blancuzco (11 mg, 28%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}ClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 1), encontrado 329, 331 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33-7,18 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,69-4,45 (m, 2H), 4,29-4,05 (m, 2H), 3,77-3,56 (m, 2H), 3,08 (dt, *J* = 45,2, 12,6 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 45,8, 13,0 Hz, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,50-1,08 (m, 3H).

Ejemplo 234. Compuesto 297 (4-[4-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-1-metilpiridin-2-ona)



Compuesto 297

Etapa a:

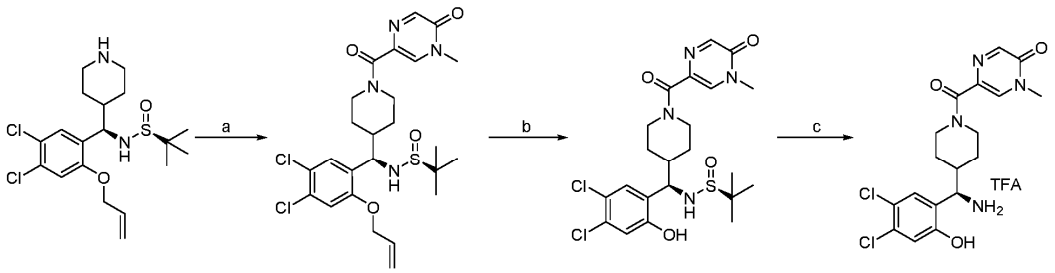
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y 4-bromo-1-metilpiridin-2-ona (0,27 g, 1,43 mmol) en tolueno (2 mL) se agregaron $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol), BINAP (30 mg, 0,05 mmol) y *t*-BuONa (0,14 g, 1,43 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se desgasificó con nitrógeno por tres veces y se agitó a 100 °C por 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(1-metil-2-oxopiridin-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (70 mg, 50%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ [M + H]$^+$: 486, 488 (3 : 2), encontrado 486, 488 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39-7,30 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,24 (dd, *J* = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,97-2,76 (m, 2H), 2,22 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,50-1,31 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(1-metil-2-oxopiridin-4-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (70 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 50% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,17 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 297 (4-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-1-metilpiridin-2-ona) como un sólido blancuzco (30 mg, 55%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 382, 384 (3 : 2), encontrado 382, 384 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,23 (dd, *J* = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,97-2,76 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,42-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 235. Compuesto 298 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-metilpirazin-2-ona)



Compuesto 298

Etapa a:

A una mezcla agitada de ácido 4-metil-5-oxopirazin-2-carboxílico (44 mg, 0,28 mmol) y HATU (0,14 g, 0,36 mmol) en DMF (2 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,24 mmol) y Et_3N (85 mg, 0,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(4-metil-5-oxopirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido gris ligero (0,11 g, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{32}Cl_2N_4O_4S$ para $[M + H]^+$: 555, 557 (3 : 2), encontrado 555, 557 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(4-metil-5-oxopirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,07 mmol) en HOAc (2 mL) se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (66 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,1% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(4-metil-5-oxopirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (80 mg, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{28}Cl_2N_4O_4S$ para $[M + H]^+$: 515, 517, (3 : 2), encontrado 515, 517, (3 : 2).

Etapa c:

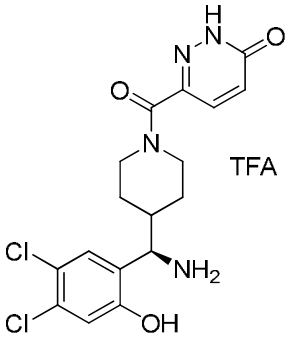
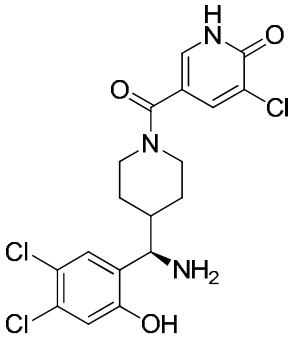
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(4-

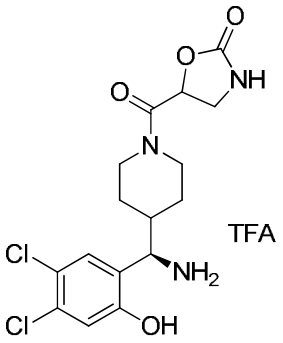
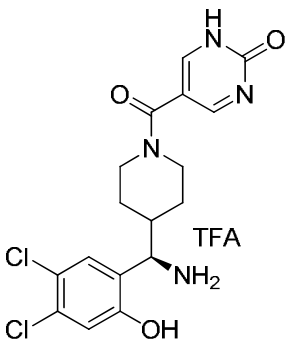
metil-5-oxopirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (80 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones Columna: Columna X Bridge Pred C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 30% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 5,83 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 298 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-metilpirazin-2-ona) como un sólido rosa (22 mg): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O_3$ para $[M + H]^+$: 411, 413, (3 : 2), encontrado 411, 413, (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,68-4,25 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,19-2,65 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,59-1,21 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,03.

Los compuestos en la Tabla 1g abajo se prepararon en forma análoga a aquella descrita para el Compuesto 298, descrito abajo, partiendo de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y los ácidos correspondientes, los cuales se prepararon como se describe en el presente documento, los cuales fueron disponibles a partir de fuentes comerciales.

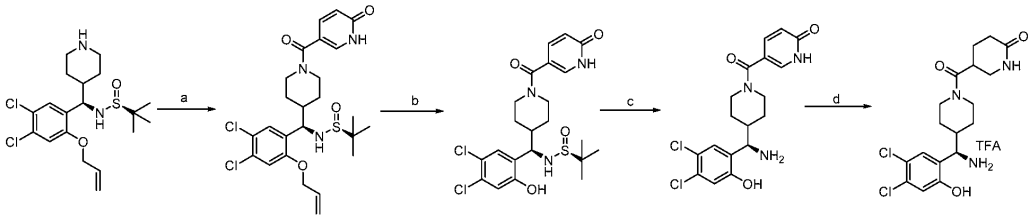
Tabla 1g

Número de Compuesto	**Estructura**	**Nombre Químico**	**MS Y NMR**
232		5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-metilpiridin-2-ona	$[M + H]^+$: 410, 412 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,47-4,06 (m, 2H), 3,94

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
			(d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,08-2,85 (m, 2H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 2H).
253		ácido trifluoroacético de 6-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-2*H*-piridazin-3-ona	[M + H]$^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (dd, *J* = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 4,66 (dd, *J* = 54,0, 13,7 Hz, 1H), 4,32-4,12 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,13-1,93 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) δ -77,06.
255		5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-3-cloro-1*H*-piridin-2-ona	[M + H]$^+$: 430, 432 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,53-4,05 (m, 2H), 3,36-3,09 (m, 2H), 2,40-2,17 (m, 2H), 1,85-1,47 (m, 3H).

Número de Compuesto	Estructura	Nombre Químico	MS Y NMR
261		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona	[M + H]$^+$: 388, 390 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,71-4,43 (m, 2H), 4,43-4,26 (m, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,98-3,72 (m, 1H), 3,09 (dt, *J* = 40,9, 13,1 Hz, 1H), 2,69 (dt, *J* = 45,0, 13,0 Hz, 1H), 2,51-2,29 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,54-1,02 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,16.
277		ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-pirimidin-2-ona	[M + H]$^+$: 397, 399 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,31-3,81 (m, 3H), 2,88 (s, 2H), 2,51-2,29 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 1H), 1,52-1,13 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -74,02.

Ejemplo 236. Compuesto 299 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona)



Compuesto 299

Etapa a:

A una solución agitada de ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (109 mg, 0,79 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron EDCI (0,20 g, 1,07 mmol) y HOBt (0,15 g 1,07 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,76 mmol) y Et_3N (0,14 g, 1,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (12 mL). La mezcla se extrajo con EA (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo (0,25 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{31}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 540, 542 (3 : 2), encontrado 540, 542 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,11-5,96 (m, 1H), 5,48-5,34 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,48-4,07 (m, 2H), 2,98-2,68 (m, 2H), 2,21-1,97 (m, 2H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

Etapa b:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,25 g, cruda) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,02 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (35 mg, 0,93 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con H_2O (3 mL) a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-

sulfinamida como un sólido amarillo marrón (0,25 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_4S$ $[M + H]^+$: 500, 502 (3 : 2), encontrado 500, 502 (3 : 2).

Etapa c:

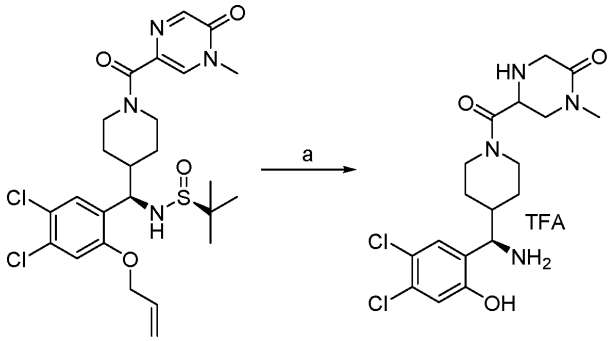
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(6-oxo-1*H*-piridin-3-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,25 g, 0,50 mmol) en THF (3 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1,5 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% de ACN en agua (más 0,5% TFA). Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-piridin-2-ona como un sólido amarillo (0,18 g, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 396, 398 (3 : 2), encontrado 396, 398 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,69-3,72 (m, 3H), 3,05 (s, 2H), 2,55-2,36 (m, 1H), 2,14-1,95 (m, 1H), 1,64-1,21 (m, 3H).

Etapa d:

A una mezcla agitada de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1*H*-piridin-2-ona (0,18 g, 0,45 mmol) en MeOH (20 mL) y HCl (12 *N*, 2 mL) se agregó PtO_2 (90 mg, 0,40 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (2 x 5 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 8% B hasta 27% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,02 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 299 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-2-ona) como un sólido blancuzco (40 mg, 17%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{23}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2), encontrado 400, 402 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,59 (dd, *J* = 54,2, 13,5 Hz, 1H), 4,24-4,01 (m, 2H), 3,72-3,37 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 2H), 2,63 (dt, *J* = 44,4, 13,2 Hz, 1H), 2,50-2,29 (m, 3H), 2,14-

1,82 (m, 3H), 1,51-1,04 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,12.

Ejemplo 237. Compuesto 300 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-metilpiperazin-2-ona)



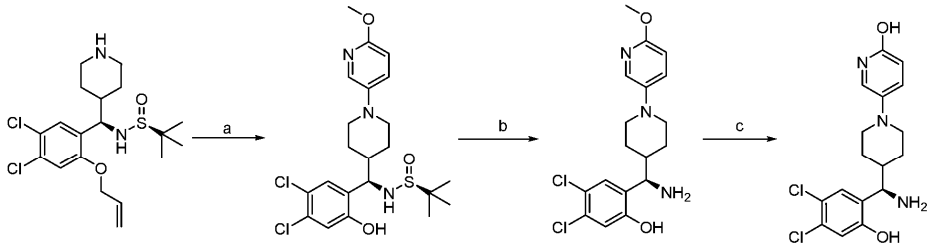
Compuesto 300

Etapa a:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-(4-metil-5-oxopirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Ejemplo 235, etapa a) (0,11 g, 0,20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (15 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado a temperatura ambiente. Después de 5 mins, la mezcla se agregó HCl acuoso (6 *N*, 1,5 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar por 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones Columna: Columna X Bridge Pred C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 35% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: 5,89 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 300 (ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1-metilpiperazin-2-ona) como un sólido blancuzco (21 mg, 21%): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_4O_3$ para $[M + H]^+$: 415, 417 (3 : 2), encontrado 415, 417 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,73-4,37 (m, 1H), 4,35-4,00 (m, 2H), 3,96-3,81 (d, *J* = 18,8 Hz, 2H), 3,81-3,46 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,06-2,99

(m, 3H), 2,93-2,60 (m, 1H), 2,52-2,35 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,40-1,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,08.

Ejemplo 238. Compuesto 302 ((*R*)-5-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)piridin-2-ol)



Compuesto 302

Etapa a:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,72 mmol), BINAP (45 mg, 0,072 mmol) y *t*-BuONa (0,14 g, 1,43 mmol) en tolueno (5 mL) se agregaron aducto $Pd_2(dba)_3$ $CHCl_3$ (74 mg, 0,072 mmol) y 5-bromo-2-metoxipiridina (0,20 g, 1,5 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con atmósfera de nitrógeno por tres veces y se agitó por 12 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (2 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (80 mg, 32%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 486, 488 (3 : 2), encontrado 486, 488 (3 : 2).

Etapa b:

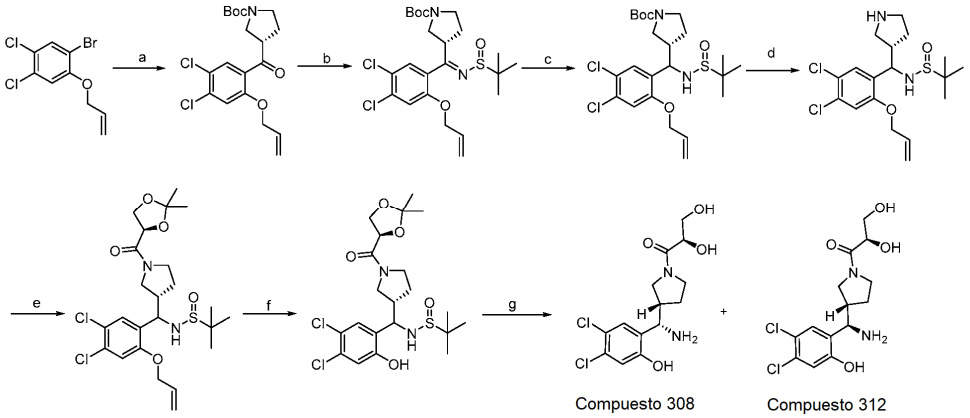
A una solución de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (20 mg, 0,04 mmol) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*R*)-2-(amino(1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il)metil)-4,5-diclorofenol crudo. El producto crudo se usó

en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{21}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 382, 384 (3 : 2), encontrado 382, 384 (3 : 2).

Etapa c:

Una solución de 2-[(*R*)-amino[1-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenol (crudo) en HBr (60% en HOAc, 1 mL) se agitó por 2 h a 120 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución de reacción se ajustó a pH 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 20 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 7,85 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 302 ((*R*)-5-(4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-il)piridin-2-ol) como un aceite amarillo (1,3 mg, 25% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 368, 370 (3 : 2), encontrado 368, 370 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (dd, *J* = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 239. Compuesto 308 (Isómero 1 de (2R)-1-[(3S)-3-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 312 (Isómero 2 de (2R)-1-[(3S)-3-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (2,73 g, 9,68 mmol) en THF (20 mL) se agregó *i*-PrMgCl·LiCl (9 mL, 11,61 mmol, 1,3 M en THF) por goteo a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 30 min a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó (3*S*)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,94 mmol) en THF (1 mL) por goteo durante 5 min a -10 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 h adicionales a -10 °C. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar (3*S*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,25 g, 32%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 422, 424 (3 : 2), encontrado 422, 424 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,55-5,24 (m, 2H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,54-3,32 (m, 2H), 2,26-2,01 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (3*S*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,25 g, 0,63 mmol) y *terc*-butansulfinamida (0,23 g, 1,87 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,85 g, 3,75 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y La torta filtrada se lavó con EA (3 x 10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar (3*S*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,30 g, 76 %): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 525, 527 (3 : 2), encontrado 525, 527 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,06-5,91 (m, 1H), 5,45-5,28 (m, 2H), 4,63-4,52 (m, 2H), 3,77-3,64 (m, 3H), 3,59-3,46

(m, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 2,29-1,92 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 9H), 1,24 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (3*S*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,30 g, 0,60 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (68 mg, 1,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,30 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 505, 507 (3 : 2), encontrado 505, 507 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,10-5,96 (m, 1H), 5,40 (dd, *J* = 26,3, 13,9 Hz, 2H), 4,65-4,51 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 3H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,37-3,15 (m, 2H), 3,04-2,58 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 9H), 1,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de (3*S*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,30 g, 0,60 mmol) en DCM (2 mL) se agregaron TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]((3*S*)-pirrolidin-3-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,30 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), encontrado 405, 407 (3 : 2).

Etapa e:

A una mezcla agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,32 g, 2,22 mmol) y HATU (1,13 g, 2,96 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]((3*S*)-pirrolidin-3-il)metil]-2-

metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,74 mmol) y Et_3N (0,22 g, 2,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 57% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (0,20 g, 60% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,23 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,13-5,98 (m, 1H), 5,51-5,33 (m, 2H), 4,83-4,43 (m, 4H), 4,40-4,26 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 3,92-3,57 (m, 2H), 3,48-3,24 (m, 1H), 3,10-2,56 (m, 2H), 2,48-2,13 (m, 1H), 1,95-1,67 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 6H), 1,17-1,14 (m, 9H).

Etapa f:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,38 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,004 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (28 mg, 0,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), encontrado 493, 495 (3 : 2).

Etapa g:

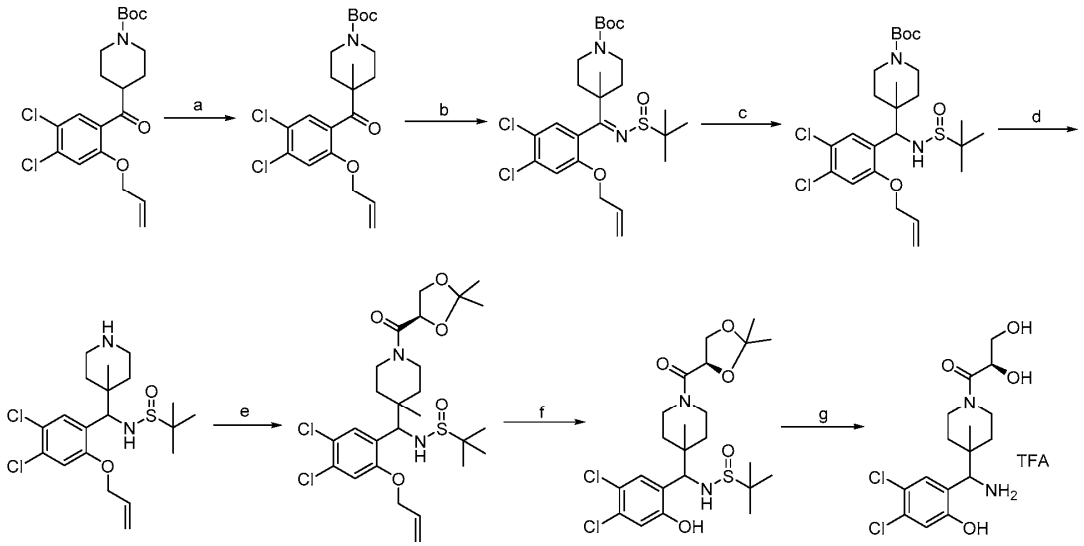
A una mezcla agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(3*S*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm, n; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 20% B en 9 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1:6,05 min, RT_2: 8,92 min.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 6,05 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto

308 (Isómero 1 de (2*R*)-1-[(3*S*)-3-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (17,5 mg, 13% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 349, 351 (3 : 2), encontrado 349, 351 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,28 (dt, *J* = 48,6, 5,8 Hz, 1H), 4,08-3,78 (m, 2H), 3,78-3,53 (m, 3H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,28-3,00 (m, 1H), 2,82-2,58 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 1H), 1,97-1,67 (m, 1H).

Las fracciones que contienen el producto deseado a 8,92 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida to Compuesto 312 (Isómero 2 de (2*R*)-1-[(3*S*)-3-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (34,1 mg, 26% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 349, 351 (3 : 2), encontrado 349, 351 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,39 (dt, *J* = 29,3, 5,8 Hz, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,91-3,60 (m, 3H), 3,61-3,41 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,81-2,58 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 240. Compuesto 309 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-4-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 309

Etapa a:

A una solución agitada de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-

iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,21 mmol) en THF (5 mL) se agregó LiHMDS (2,41 mL, 2,41 mmol, 1 M en THF) a -60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -60 °C por 0,5 h. Después MeI (0,51 g, 3,62 mmol) se agregó en la reacción. La reacción se agitó a -60 °C a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) y se diluyó con EA (20 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,28 g, 54%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 450, 452 (3 : 2), encontrado 428, 430 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,07-5,91 (m, 1H), 5,43-5,30 (m, 2H), 4,54 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,62-3,42 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,30 (s, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,28 g, 0,65 mmol) y *terc*-butansulfinamida (0,24 g, 1,96 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (1,49 g, 6,54 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 70 °C por 16 h. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,44 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), encontrado 531, 533 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,20 (m, 2H), 6,11-5,97 (m, 1H), 5,49-5,39 (m, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 2H), 3,88-3,56 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 9H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-

metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,44 g, 0,83 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,13 g, 3,31 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) y se diluyó con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo ligero (0,33 g, 75%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,16-6,05 (m, 1H), 5,46 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,70-4,56 (m, 2H), 3,92-3,75 (m, 3H), 3,13-2,93 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,33 g, 0,62 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se neutralizó a pH 7 con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 mL) a 0 °C. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](4-metilpiperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (400 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), encontrado 433, 435 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,18-6,04 (m, 1H), 5,51-5,30 (m, 2H), 4,68-4,57 (m, 3H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,22-3,02 (m, 2H), 1,94-1,69 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa e:

A una solución agitada de ácido (*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,20 g, 1,38 mmol) y HATU (0,53 g, 1,38 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](4-metilpiperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,40 g, 0,92 mmol) y Et_3N (0,28g, 2,77 mmol) a

temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 50% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-4-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (0,13 g, 37% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561, 563 (3 : 2), encontrado 561, 563 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,20-6,02 (m, 1H), 5,52-5,38 (m, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 4,71-4,58 (m, 2H), 4,35-4,16 (m, 4H), 4,04-3,82 (m, 1H), 3,77-3,54 (m, 1H), 3,24-2,85 (m, 2H), 1,88-1,51 (m, 4H), 1,42-1,34 (m, 6H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 14,9 Hz, 9H).

Etapa f:

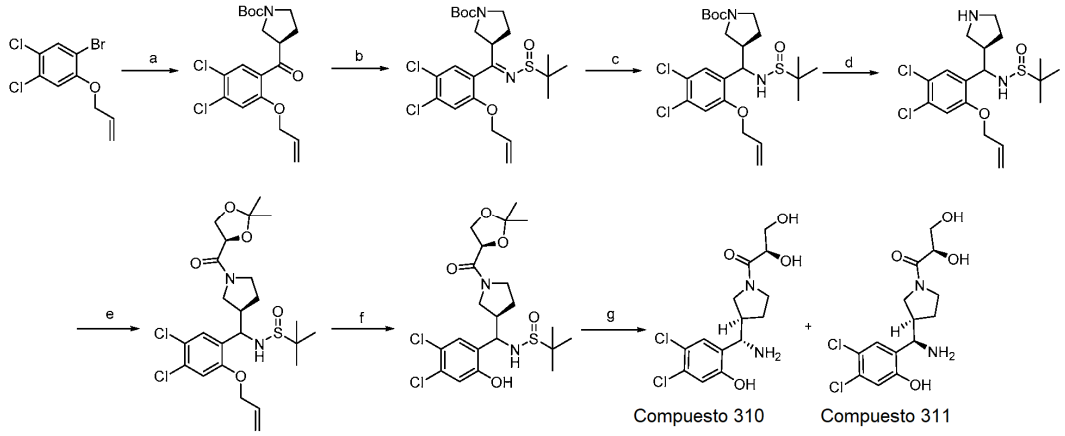
A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-4-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,13 g, 0,23 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,01 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (18 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-4-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (0,12 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 521, 523 (3 : 2), encontrado 521, 523 (3 : 2).

Etapa g:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-4-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,23 mmol) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (20 mL) y HCl (1 *N*, 20 mL). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso (1 *N*, 2 x 20 mL). Las capas acuosas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5µm n; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 25% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 5,58 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 309 (ácido trifluoroacético de *(2R)*-1-[4-[amino(4,5-

dicloro-2-hidroxifenil)metil]-4-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (63 mg, 56% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ [M + H]$^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,63-4,26 (m, 3H), 4,09-3,93 (m, 1H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,12-2,85 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 3H), 1,41-1,28 (m, 1H), 1,21 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,15.

Ejemplo 241. Compuesto 310 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 311 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una mezcla agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (5,46 g, 19,36 mmol) en THF (30 mL) se agregó *i*-PrMgCl·LiCl (18 mL, 23,23 mmol, 1,3 M en THF) por goteo a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 30 min a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una solución de (3*R*)-3-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (1,00 g, 3,87 mmol) en THF (1 mL) por goteo durante 5 min a -10 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 h adicionales a -10 °C. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar (3*R*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]pirrolidin-1-

carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,45 g, 23%): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{23}Cl_2NO_4$ [M + Na]$^+$: 422, 424 (3 : 2), encontrado 422, 424 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,14-5,95 (m, 1H), 5,53-5,33 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,63 mmol) y *terc*-butansulfinamida (0,23 g, 1,87 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (0,85 g, 3,75 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y La torta filtrada se lavó con EA (3 x 10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar (3*R*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo ligero (0,30 g, 67%): LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ [M + Na]$^+$: 525, 527 (3 : 2), encontrado 525, 527 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,08-5,94 (m, 1H), 5,48-5,28 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 2H), 3,76-3,61 (m, 3H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 1H), 2,34-1,94 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,60 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (68 mg, 1,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*R*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,30 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ [M + H]$^+$: 505, 507 (3 : 2),

encontrado 505, 507 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,10-5,95 (m, 1H), 5,48-5,30 (m, 2H), 4,66-4,48 (m, 2H), 3,77-3,41 (m, 4H), 3,38-3,13 (m, 2H), 2,73-2,58 (m, 1H), 1,90-1,65 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 9H), 1,25 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,60 mmol) en DCM (2 mL) se agregaron TFA (0,4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]((3*R*)-pirrolidin-3-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,30 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2), encontrado 405, 407 (3 : 2).

Etapa e:

A una mezcla agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,32 g, 2,22 mmol) y HATU (1,13 g, 2,96 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]((3*R*)-pirrolidin-3-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,74 mmol) y Et_3N (0,22 g, 2,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 57% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (0,20 g, 60% total cuatro etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,21 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,14-5,97 (m, 1H), 5,50-5,31 (m, 2H), 4,81-4,67 (m, 1H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,45-4,20 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,05-3,74 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 1H), 3,52-3,28 (m, 1H), 2,86-2,58 (m, 1H), 2,27-1,96 (m, 2H), 1,92-1,59 (m, 1H), 1,53-1,28 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 9H).

Etapa f:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*R*)-

1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,38 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,004 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (43 mg, 1,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 493, 495 (3 : 2), encontrado 493, 495 (3 : 2).

Etapa g:

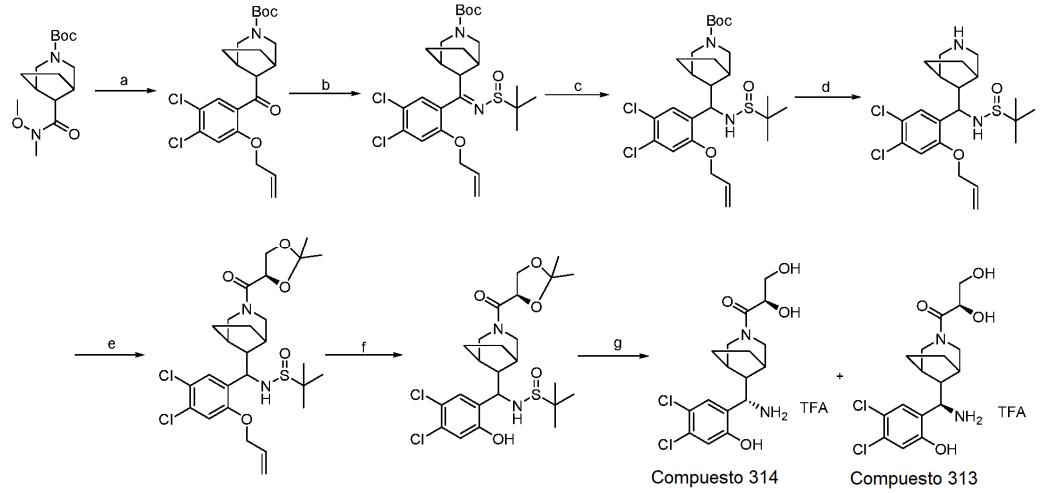
A una mezcla agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]pirrolidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 15% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 6,50 min; RT_2: 6,70 min.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 6,50 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 310 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (15,6 mg, 11% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 349, 351 (3 : 2), encontrado 349, 351 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,30 (dt, *J* = 51,2, 5,4 Hz, 1H), 4,07-3,84 (m, 2H), 3,78-3,41 (m, 4H), 3,31-3,01 (m, 1H), 2,82-2,63 (m, 1H), 2,38-2,15 (m, 1H), 1,97-1,66 (m, 1H).

Las fracciones que contienen el producto deseado a 6,70 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 311 ((2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]pirrolidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (31,3 mg, 22% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 349, 351 (3 : 2), encontrado 349, 351 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,40 (dt, *J* = 24,9, 5,5 Hz, 1H), 4,08-3,89 (m, 2H), 3,85-3,36

(m, 4H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,81-2,58 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 242. Compuesto 313 (ácido trifluoroacético de (2R)-1-[8-[(R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 314 (ácido trifluoroacético de (2R)-1-[8-[(S)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (0,61 g, 2,16 mmol) en THF (5 mL) se agregó *i*-PrMgCl (1,44 mL, 2,88 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la agitación a 0 °C por 30 min bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 8-[metoxi(metil)carbamoil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 22, Ejemplo 22) (0,43 g, 1,44 mmol) en THF (2 mL) se agregó por goteo en la solución resultante. La reacción se agitó a 0 °C por 1 h adicional. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) a 0 °C y se diluyó con EA (20 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (6/1) para proporcionar 8-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite incoloro (0,30 g, 45%): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 462, 464 (3 : 2), encontrado 462, 464 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,14-5,96 (m,

1H), 5,44 (dt, *J* = 25,1, 8,5 Hz, 2H), 4,63 (dd, *J* = 18,1, 5,5 Hz, 2H), 4,07-3,79 (m, 1H), 3,79-3,48 (m, 1H), 3,27-2,84 (m, 2H), 2,58-2,37 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 4H), 1,47 (d, *J* = 9,5 Hz, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 8-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,65 mmol) y *terc*-butansulfinamida (0,24 g, 1,95 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (1,48 g, 6,50 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a 70 °C y se agitó por 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 8-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,43 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 543, 545 (3 : 2), encontrado 543, 545 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,09-5,90 (m, 1H), 5,36 (dd, *J* = 35,9, 13,9 Hz, 2H), 4,73-4,49 (m, 2H), 4,04-3,54 (m, 5H), 2,99-2,65 (m, 2H), 2,60-2,13 (m, 1H), 2,00-1,57 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 3,8 Hz, 9H), 1,24 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de 8-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,43 g, 0,79 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,24 g, 6,33 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y después se diluyó agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 8-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo ligero (0,34 g, 96% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 545, 547 (3 : 2), encontrado 545, 547 (3 : 2); ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,44 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,15-5,98 (m, 1H), 5,57-5,26 (m, 2H), 4,70-4,49 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 1H), 3,03-2,82 (m, 1H), 2,82-2,42 (m, 2H), 2,02-1,68 (m, 3H), 1,66-1,51 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de 8-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,34 g, 0,62 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 mL) y se neutralizó a pH 7 con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La solución resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL) y la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido blancuzco (0,30 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 445, 447, (3 : 2), encontrado 445, 447, (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de ácido (*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,15 g, 1,01 mmol) y HATU (0,38 g, 1,01 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron *N*-[3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,67 mmol) y Et_3N (0,20 g, 2,02 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 56% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([3-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite incoloro (0,20 g, 56% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 573, 575 (3 : 2), encontrado 573, 575 (3 : 2). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,47 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,25-6,00 (m, 1H), 5,40 (dd, *J* = 43,9, 14,0 Hz, 2H), 4,76-4,41 (m, 2H), 4,44-4,17 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,86-3,50 (m, 2H), 3,21-2,77 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,32-2,09 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 3H) 1,45-1,30 (m, 6H), 1,12 (s, 9H).

Etapa f:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([3-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,35 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,04 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (26 mg, 0,70 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La reacción se apagó con NH4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([3-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,20 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$ 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2).

Etapa g:

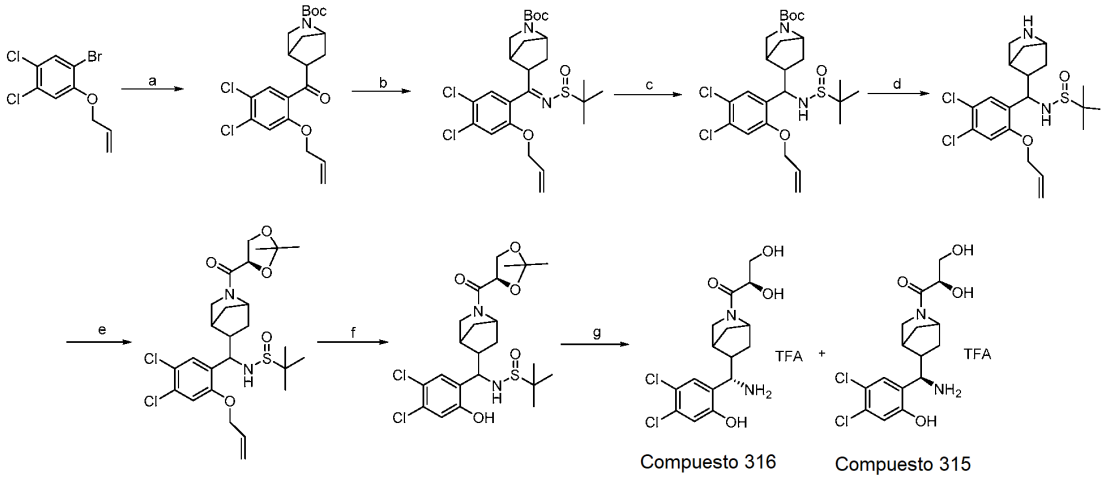
A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([3-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-8-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (20 mL) y HCl (1 *N*, 20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con HCl acuoso (1 *N*, 2 x 20 mL). Las capas acuosas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 25% B en 8 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 8,65 min, RT_2: 9,32 min.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 8,65 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 313 (ácido trifluoroacético de *(2R)*-1-[8-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (57,7 mg, 33% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 389, 391 (3 :2), encontrado 389, 391 (3 :2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,58-4,24 (m, 1H), 4,24-4,01 (m, 2H), 3,93-3,55 (m, 3H), 3,30-3,05 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,63-2,39 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,80-1,43 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,19.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 9,32 min se

recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 314 (ácido trifluoroacético de *(2R)*-1-[8-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-3-azabiciclo[*3.2.1*]octan-3-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (13,3 mg, 10% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 389, 391 (3 :2), encontrado 389, 391 (3 :2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,64-4,44 (m, 1H), 4,27-3,95 (m, 1H), 3,95-3,59 (m, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,26-3,01 (m, 1H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,75-1,47 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,98.

Ejemplo 243. Compuesto 315 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-(5-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 316 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-(5-((*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-2-azabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (0,97 g, 3,43 mmol) en THF (5 mL) se agregó *i*-PrMgCl (1,71 mL, 3,42 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó por 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó una solución de 5-[metoxi(metil)carbamoil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,65 g, 2,29 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl

acuoso saturado (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4/1) para proporcionar 5-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,15 g, 20%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + H - 15]^+$: 411, 413 (3 : 2), encontrado 411, 413 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 5,48-5,39 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 3,12 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa b:

A una solución agitada de 5-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato de *terc-butilo* (0,15 g, 0,35 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (85 mg, 0,70 mmol) en THF (3 mL) se agregaron $Ti(OEt)_4$ (0,80 g, 3,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. La torta filtrada se lavó con EA (5 x 20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,22 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ para $[M + H]^+$: 529, 531 (3 : 2), encontrado 529, 531 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de 5-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo (0,22 g, 0,42 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (31 mg, 0,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-2-

azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo (0,18 g, 90% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ para $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), encontrado 531, 533 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 6,22-6,01 (m, 1H), 5,55-5,39 (m, 1H), 5,39-5,26 (m, 1H), 4,71-4,56 (m, 3H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,38-4,18 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,18-2,98 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 1H), 2,36-2,05 (m, 2H), 1,81-1,55 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 9H), 1,25-1,18 (m, 9H).

Etapa d:

Una solución de 5-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-carboxilato de *terc-butilo* (0,18 g, 0,34 mmol) en TFA (1 mL) y DCM (5 mL) se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida a *N*-[2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-5-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,28 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ para $[M + H]^+$: 431, 433 (3 : 2), encontrado 431, 433 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,14 g, 0,97 mmol) y HATU (0,37 g, 0,97 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron *N*-[2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-5-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,28 g, 0,65 mmol) y Et_3N (0,13 g, 1,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-5-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,12 g, 63% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_5S$ para $[M + H]^+$: 559, 561(3 : 2), encontrado 559, 561 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([2-

[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-5-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,21 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0,002 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-5-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (0,10 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ para $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2).

Etapa g:

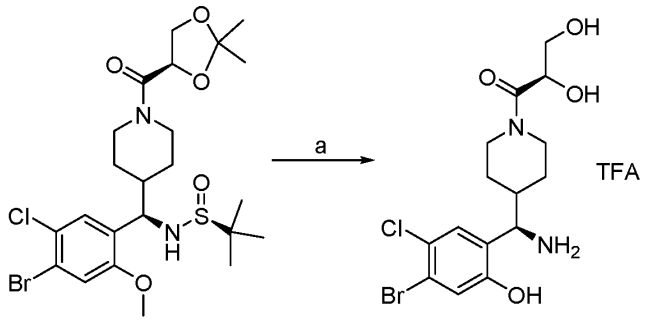
Una solución de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([2-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-5-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g) en HCl ac. (4 *N,* 1 mL) y dioxano (1 mL) se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5µm n; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 40% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 7,03 min; RT_2: 10,12 min.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 7,03 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 315 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[5-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido rosa ligero (7,2 mg, 7% durante dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4$ para $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), encontrado 375, 377 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,65-4,47 (m, 1H), 4,36-4,11 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,27-3,11 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,66-2,51 (m, 1H), 1,86-1,56 (m, 3H), 1,40-1,16 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,96.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 10,12 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 316 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[5-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-azabiciclo[*2,2,1*]heptan-2-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido púrpura (8,3 mg, 7% durante dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_4$ para $[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2), encontrado 375, 377 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, *J* =

2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,79-4,60 (m, 1H), 4,40-4,13 (m, 2H), 3,81-3,59 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,04 (dd, *J* = 27,2, 11,2 Hz, 1H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,11.

Ejemplo 244. Compuesto 317 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4-bromo-5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



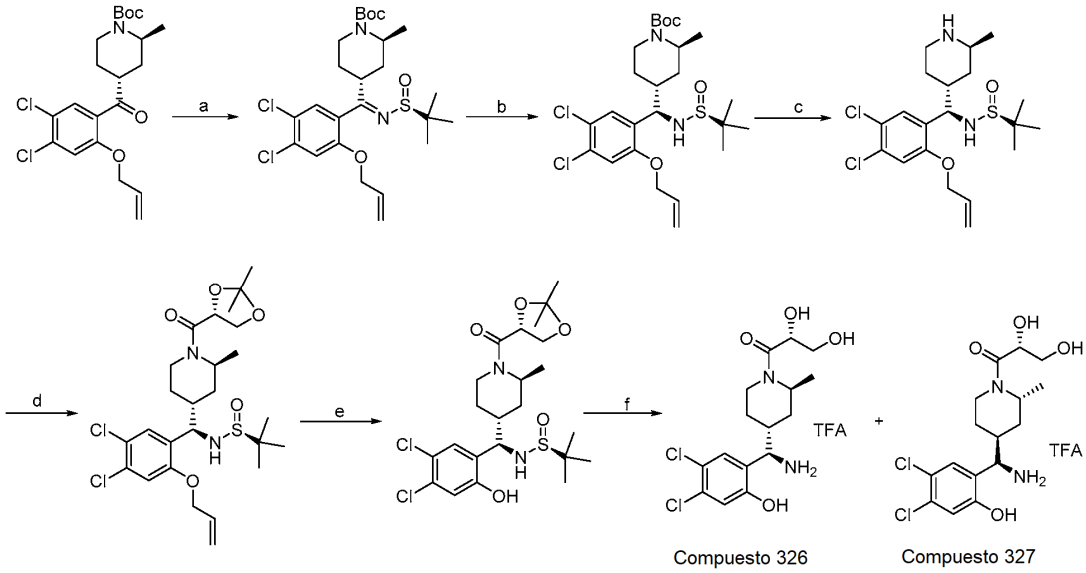
Compuesto 317

Etapa a:

A una mezcla agitada de *N*-[(*R*)-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 23, Ejemplo 23) (40 mg, 0,07 mmol) en DCM (0,6 mL) se agregó BBr_3 (0,3 mL) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 0 °C. La mezcla resultante se apagó con agua (5 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 35% B en 7 min; Detector: 220 nm; Tiempo de retención: 6,10 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 317 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4-bromo-5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona como un sólido amarillo ligero) (3,9 mg, 10%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}BrClN_2O_4$ $[M + H]^+$: 407, 409 (2 : 3), encontrado 407, 409 (2 : 3); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,58 (dd, *J* = 53,9, 13,6 Hz, 2H), 4,33-4,02 (m, 2H), 3,67 (d, *J* = 22,6 Hz, 2H), 3,09 (dt, *J* = 42,2, 12,2 Hz, 1H), 2,67 (dt, *J* = 42,3, 12,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,01 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,46-1,12 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,87.

Ejemplo 245. Compuesto 326 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona);

Compuesto 327 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(2*R*,4*S*)-4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (Intermediario 43b, Ejemplo 43) que contiene dos isómeros trans (0,30 g, 0,70 mmol) y *terc*-butansulfinamida (0,13 g, 1,05 mmol) en THF (5 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (1,60 g, 7,00 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 70 °C por 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La mezcla resultante se filtró a través de celite, y después el filtrado se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo que contiene dos isómeros trans como un sólido amarillo (0,30 g, 73%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 551, 552 (3 : 2), encontrado

551, 553 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,10-5,89 (m, 1H), 5,45-5,36 (m, 1H), 5,32 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,63-4,40 (m, 3H), 4,16-3,94 (m, 1H), 2,93-2,76 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (s, 9H), 1,13 (dd, *J* = 15,2, 6,9 Hz, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo que contiene dos isómeros trans (0,20 g, 0,38 mmol) en THF (5 mL) se agregó DIBAL-H (0,56 mL, 0,564 mmol, 1 M en tolueno) a -70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -70 °C por 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL), y después se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo que contiene dos isómeros trans como un aceite amarillo (0,30 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* que contiene dos isómeros trans (0,30 g, 0,56 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 mL) y se neutralizó a pH 7 con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). La solución resultante se diluyó con EA (30 mL) y agua (30 mL), y después la capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][2-metilpiperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida que contiene dos isómeros trans como un aceite amarillo (0,25 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435, (3 : 2), encontrado 433, 435 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de ácido (*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,13 g, 0,87 mmol) y HATU (0,33 g, 0,87 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][2-metilpiperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida que contiene dos isómeros trans (0,25 g, 0,58 mmol) y Et_3N (0,12 g, 1,15 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 52% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida que contiene dos isómeros trans como un aceite amarillo ligero (0,15 g, 71% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561, 563 (3 : 2), encontrado 561, 563 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida que contiene dos isómeros trans (0,15 g, 0,27 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,03 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (20 mg, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La reacción se apagó con NH4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida que contiene dos isómeros trans como un aceite marrón ligero (0,10 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$ 521, 523 (3 : 2), encontrado 521, 523 (3 : 2).

Etapa f:

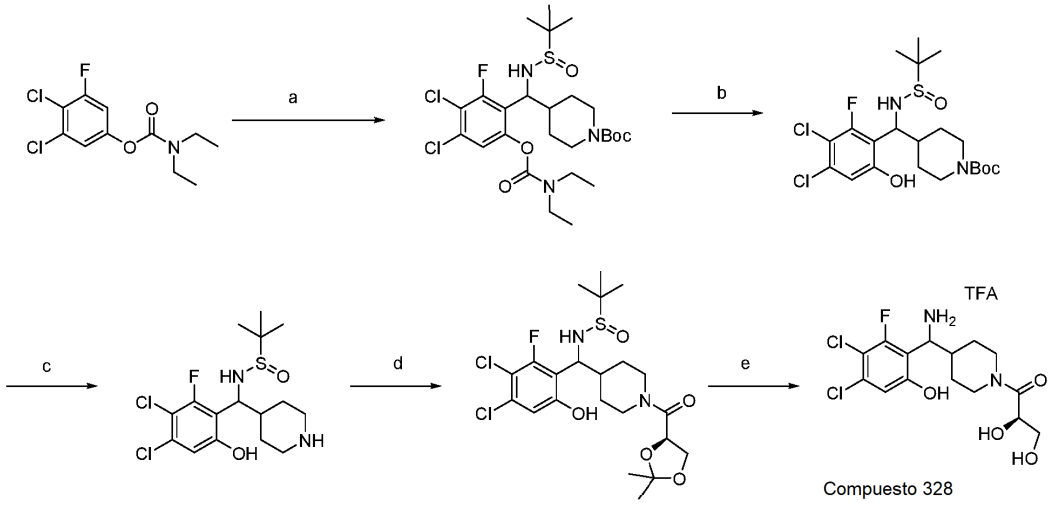
A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida que contiene dos isómeros trans (0,10 g, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se diluyó con EA (20 mL) y HCl (1 *N*, 20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con HCl acuoso (1 *N*, 2 x 20 mL). Las capas acuosas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad

de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 8% B hasta 17% B en 9 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 8,47 min, RT_2: 9,32 min.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 8,47 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 326 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (24 mg, 18% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 :2), encontrado 377, 379 (3 :2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,09-4,96 (m, 1H), 4,67-4,26 (m, 2H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 3,73-3,52 (m, 2H), 3,25-2,74 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 1H), 1,93 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,64-1,40 (m, 1H), 1,31 (dd, *J* = 46,9, 7,0 Hz, 3H), 1,23-1,03 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,02.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 9,32 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 327 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(2*R*,4*S*)-4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (32 mg, 24% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 377, 379 (3 :2), encontrado 377, 379 (3 :2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 14,9, 9,8 Hz, 2H), 3,78-3,55 (m, 2H), 3,30-2,83 (m, 1H), 2,78-2,53 (m, 1H), 2,07-1,85 (m, 1H), 1,50-1,29 (m, 1H), 1,29-1,04 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,96.

Ejemplo 246. Compuesto 328 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución de diisopropilamina (2,71 g, 2,67 mmol) en THF (10 mL) se agregó *n*-BuLi (1,28 mL, 3,213 mmol, 2,5 mol/L en hexano) durante 10 min a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la solución de reacción se agitó por 30 min, y después una solución de *N*,*N*-dietilcarbamato de 3,4-dicloro-5-fluorofenilo (Ejemplo 18, etapa c) (0,50 g, 1,78 mmol) en THF (3) se agregó por goteo a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 35 min adicionales, a la mezcla resultante se agregó una solución de 4-[[(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 11, Ejemplo 11) (0,85 g, 2,67 mmol) en THF (3 mL) por goteo durante 10 min a -65 °C. La mezcla de reacción se agitó por 1 h adicional a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se apagó con agua (30 mL) a -65 °C y se extrajo con EA (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-([3,4-dicloro-6-[(dietilcarbamoilo)oxi]-2-fluorofenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,57 g, 48%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{40}Cl_2FN_3O_5S$ $[M + H]^+$: 596, 598 (3 : 2), encontrado 596, 598 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución de 4-([3,4-dicloro-6-[(dietilcarbamoilo)oxi]-2-fluorofenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,57 g, 0,96 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó NaOH (0,38 g, 9,58 mmol) en

porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) a temperatura ambiente y se acidificó a pH 4 con ácido cítrico. La solución resultante se extrajo con EA (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,56 g, 1,13 mmol). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{31}Cl_2FN_2O_4S$ $[M + H]^+$: 497, 499 (3 : 2), encontrado 497, 499 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución de 4-[(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (crudo) en DCM (10 mL) se agregó TFA (2 mL) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se ajustó a pH 9 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EA (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,56 g, 1,41 mmol). El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{23}Cl_2FN_2O_2S$ $[M + H]^+$: 397, 399 (3 : 2), encontrado 397, 399 (3 : 2).

Etapa d:

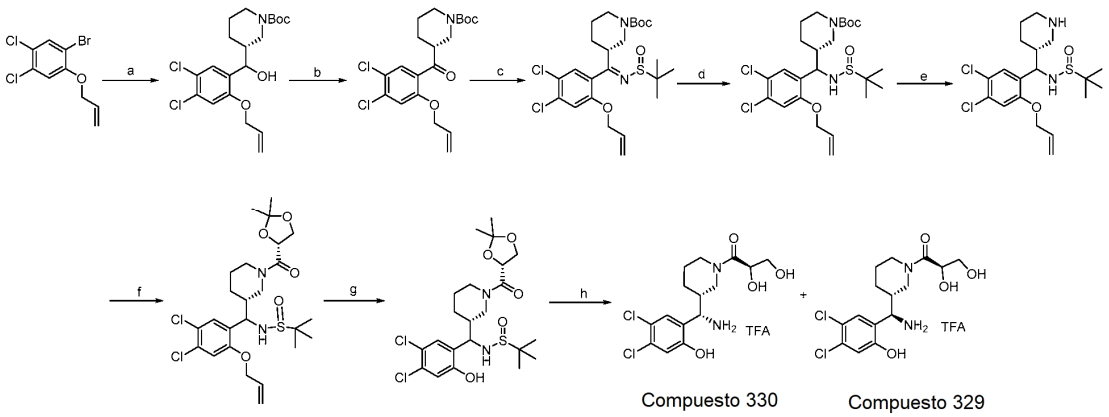
A una solución agitada de (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico ácido (0,30, 2,11 mmol) y HATU (1,07 g, 2,82 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron Et_3N (0,43 g, 4,23 mmol) y *N*-[(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)(piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,56 g, 1,41 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la solución de reacción se apagó con agua (30 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua para proporcionar *N*-[(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)[1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,28

g, 42% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{31}Cl_2FN_2O_5S$ [M + H]$^+$: 525, 527 (3 : 2), encontrado 525, 527 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,85 (s, 1H), 4,63-4,41 (m, 2H), 4,20-4,00 (m,2H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,20-2,94 (m, 1H), 2,79-2,50 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,64-1,28 (m, 3H), 1,31-1,19 (m, 6H), 1,12 (s, 9H).

Etapa e:

A una mezcla agitada de *N*-[(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)[1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil)piperidin-4-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,28 g, 0,53 mmol) en THF (4 mL) se agregó HCl acuoso (6 *N*, 2 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 22% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: 6,25 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 328 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[amino(3,4-dicloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (106 mg, 52%): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{19}Cl_2FN_2O_4$ [M + H]$^+$: 381, 383 (3 : 2), encontrado 381, 383 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,72-4,34 (m, 3H), 4,21 (dd, *J* = 58,5, 13,9 Hz, 1H), 3,80-3,56 (m, 2H), 3,23-2,95 (m, 1H), 2,79-2,58 (m, 1H), 2,54-2,36 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H) 1,57-1,06 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,85, 113,17.

Ejemplo 247. Compuesto 329 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 330 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución agitada de 1-bromo-4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (Ejemplo 6, etapa b) (0,52 g, 1,83 mmol) en THF (5 mL) se agregó *i*-PrMgCl (1 mL, 2,00 mmol, 2 M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar por 30 min a 0 °C, una solución de (3*R*)-3-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 1,41 mmol) en THF (3 mL) se agregó por goteo a 0 °C a la mezcla resultante bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar (3R)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite incoloro (0,40 g, 68%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 416, 418 (3 : 2), encontrado 416, 418 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución de (3R)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,40 g, 0,96 mmol) en DCM (10 mL) se agregó reactivo Dess-Martin (0,49 g, 1,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla resultante se lavó con co-solvente $NaHCO_3$ acuoso/Na_2SO_3 acuoso (20 mL, v/v = 1/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA/PE (1/1) para proporcionar (3*R*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo como un aceite amarillo ligero (0,36 g, 90%): LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{25}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 414, 416 (3 : 2), encontrado 414, 416 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,11-6,01 (m, 1H), 5,51-5,33 (m, 2H), 4,73-4,57 (m, 2H), 4,34-3,85 (m, 2H), 3,47-3,32 (m, 1H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,36 g, 0,87 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (0,16 g, 1,30 mmol) en THF (20 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (1,98 g, 8,69 mmol) en una porción bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó por 48 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL), el sólido se separó, después la mezcla se filtró, el filtrado se extrajo con EA (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*R*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,40 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 517, 519 (3 : 2), encontrado 517, 519 (3 : 2).

Etapa d:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,40 g, 0,77 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó $NaBH_4$ (59 mg, 1,55 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*R*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,40 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 519, 521 (3 : 2), encontrado 519, 521 (3 : 2).

Etapa e:

A una solución agitada de (3*R*)-3-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(0,40 g, 0,77 mmol) en DCM (4 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH 8. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*R*)-piperidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (260 mg, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 419, 421 (3 : 2), encontrado 419, 421 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución agitada de HATU (0,35 g, 0,93 mmol) y ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,14 g, 0,93 mmol) en DMF (4 mL) se agregaron Et_3N (0,13 g, 1,24 mmol) y *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*R*)-piperidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,26 g, 0,62 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la solución resultante se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,35 g, crudo): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 547, 549 (3 : 2), encontrado 547, 549 (3 : 2).

Etapa g:

A una solución agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(3*R*)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,35 g, 0,64 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0,01 mmol) en THF (5 mL) se agregó $NaBH_4$ (48 mg, 1,28 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (0,40 g, crudo): LCMS (ESI)

calculado para $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 507, 509 (3 : 2), encontrado 507, 509 (3 : 2).

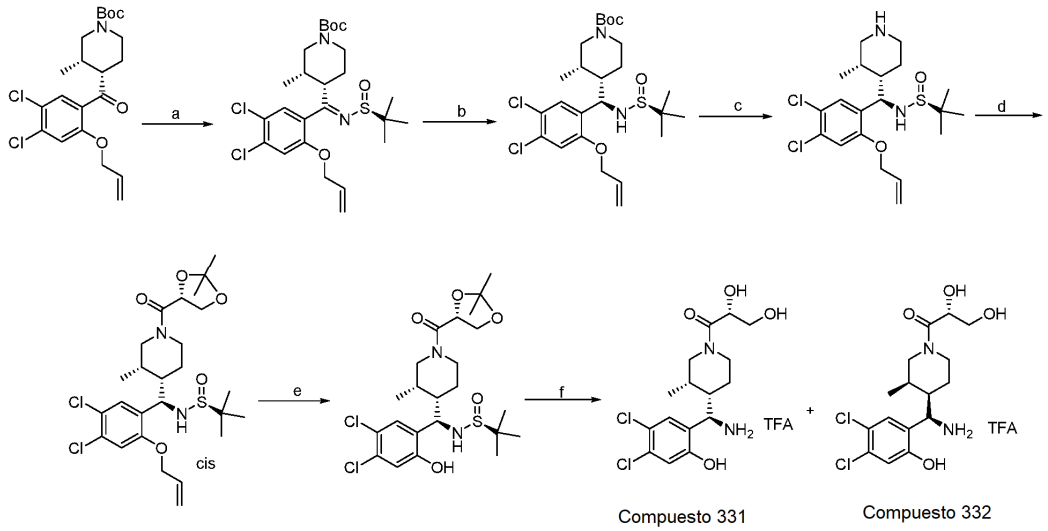
Etapa h:

A una solución agitada de *N*-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(3*R*)-1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]piperidin-3-il]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,40 g, crudo) en THF (10 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 5 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 20% B en 7 min; Detector: UV 220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 6,10 min; RT_2: 6,72 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 330 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (23 mg, 7% total 6 etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), encontrado 363, 365 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,57-4,41 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,17-3,73 (m, 2H), 3,64 (qt, *J* = 18,4, 8,7 Hz, 2H), 2,96 (dt, *J* = 117,9, 12,3 Hz, 1H), 2,57 (dt, *J* = 56,1, 12,1 Hz, 1H), 2,42-2,07 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,70-140 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,99.

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo el Compuesto 329 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[(3*R*)-3-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (48,9 mg, 16% total 6 etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), encontrado 363, 365 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,43-4,19 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,83-3,65 (m, 3H), 3,63-3,44 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 1H), 1,88-1,69 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 2H), 1,39-1,19 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,03.

Ejemplo 248. Compuesto 331 (Isómero 1 de ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-((3*R*,4*R*)-rel-4-((R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-3-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 332 (Isómero 2 de ácido trifluoroacético de (2R)-1-((3R,4R)-rel-4-((R)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-3-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Etapa a:

A una solución agitada de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (isómero *cis*) (0,38 g, 0,88 mmol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,21 g, 1,77 mmol) en THF (5 mL) se agregaron $Ti(OEt)_4$ (2,00 g, 8,87 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla resultante se apagó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 mL). El sólido se formó y se filtró, La torta filtrada se lavó con EA (3 x 100 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (0,24 g, 50%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + Na]^+$: 553, 555 (3 : 2), encontrado 553, 555 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03-6,91 (m, 2H), 6,11-5,88 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 2H), 4,67-4,53 (m, 2H), 4,40-4,18 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 1H), 3,01-2,64 (m, 2H), 2,54-2,25 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 9H), 1,26-1,18 (m, 9H), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,24 g, 0,45 mmol) en THF (3 mL) se agregó DIBAL-H (0,11 mL, 0,80 mmol, 1 M solución en tolueno) por goteo a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 3 h a -65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl

acuoso saturado (0,5 mL) a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* como un aceite amarillo (0,25 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,81 (m, 2H), 6,19-5,90 (m, 1H), 5,40-5,31 (m, 2H), 4,82-4,48 (m, 3H), 4,39-4,21 (m, 1H), 4,06-3,77 (m, 1H), 2,90-2,56 (m, 2H), 2,56-2,40 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 9H), 1,09 (s, 9H), 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Etapa c:

A una mezcla agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,25 g, 0,47 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C y se diluyó agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](3-metilpiperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,2 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), encontrado 433, 435 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09-6,90 (m, 2H), 6,08-5,95 (m, 1H), 5,52-5,28 (m, 2H), 4,65-4,49 (m, 3H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,43-3,21 (m, 2H), 3,21-2,95 (m, 1H), 2,95-2,61 (m, 1H), 2,55-2,15 (m, 1H), 2,00-1,71 (m, 2H), 1,14-1,01 (m, 12H).

Etapa d:

A una solución agitada de ácido (*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (0,10 g, 0,69 mmol) y HATU (0,26 g, 0,69 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](3-metilpiperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,46 mmol) y Et_3N (93 mg, 0,92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 0,5 h a temperatura

ambiente. La reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo (0,17 g, 67% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ [M + H]$^+$: 561, 563(3 : 2), encontrado 561, 563(3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,14 (m, 1H), 7,06-6,91 (m, 1H), 6,15-5,92 (m, 1H), 5,52-5,30 (m, 2H), 4,81-4,48 (m, 3H), 4,45-4,25 (m, 2H), 4,22-4,02 (m, 2H), 4,02-3,65 (m, 1H), 3,31-2,88 (m, 2H), 2,85-2,60 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,10 (s, 9H), 0,93-0,75 (m, 3H).

Etapa e:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,17 g, 0,30 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (22 mg, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH4Cl acuoso saturado (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 63%), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ [M + H]$^+$: 521, 523 (3 : 2), encontrado 521, 523 (3 : 2).

Etapa f:

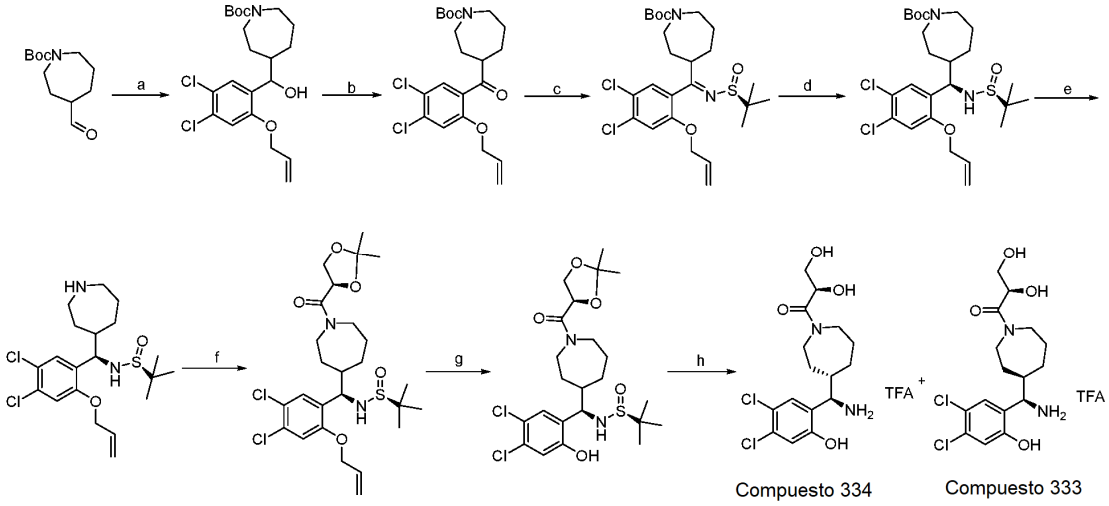
A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(*4R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]-3-metilpiperidin-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,10 g, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N,* 1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm n; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% B hasta 20% B en 8,5 min; 220 nm; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 7,90 min, RT_2: 8,60 min.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 7,90 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 331 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-((3*S*,4*S*)-4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-

hidroxifenil)metil)-3-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (37 mg, 25% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,65-4,38 (m, 2H), 4,38-3,98 (m, 2H), 3,80-3,51 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,83 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,61-2,39 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 1H), 1,62-1,20 (m, 1H), 1,20-0,85 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,09.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 8,60 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 332 (ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-((3*R*,4*R*)-4-((*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)-3-metilpiperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (31 mg, 21% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ [[M + H]$^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,78-4,51 (m, 2H), 4,48-4,14 (m, 2H), 3,92-3,50 (m, 3H), 3,25-3,05 (m, 1H), 2,81-2,51 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 1H), 1,68-1,46 (m, 1H), 0,99-0,76 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,04.

Ejemplo 249. Compuesto 333 (Isómero 1 de ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]azepan-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 334 (Isómero 2 de ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]azepan-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona



Etapa a:

A una solución agitada de 4-bromo-1,2-dicloro-5-(prop-2-en-1-

iloxi)ciclohexa-1,3-dieno (2,50 g, 8,80 mmol) en THF (25 mL) se agregó *i*-PrMgCl (5,5 mL, 11,00 mmol, solución 2M en THF) por goteo a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó por 30 min a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se agregó 4-formilazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,40 mmol) en THF (2 mL) por goteo durante 5 min a 0 °C. La solución resultante se agitó por 1 h adicional a 0 °C. La reacción se apagó con NH4Cl acuoso saturado (50 mL) a 0 °C y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,60 g, 27%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{29}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 452, 454 (3 : 2), encontrado 452, 454 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,08-5,93 (m, 1H), 5,47-5,30 (m, 2H), 4,77 (dd, *J* = 24,0, 6,2 Hz, 1H), 4,65-4,49 (m, 2H), 3,62-3,44 (m, 2H), 3,33-3,12 (m, 2H), 2,11-1,53 (m, 3H), 1,54-1,40 (m, 12H), 1,37-1,17 (m, 1H).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](hidroxi)metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 1,40 mmol) en DCM (5 mL) se agregó Dess-Martin (0,12 g, 2,80 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con Na_2SO_3 acuoso saturado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5/1) para proporcionar 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (0,60 g, 80%): LCMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 450, 452 (3 : 2), encontrado 450, 452 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,51-5,33 (m, 2H), 4,64 (dt, *J* = 5,5, 1,5 Hz, 2H), 3,70-3,48 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-

iloxi)benzoil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,60 g, 1,40 mmol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,34 g, 2,80 mmol) en THF (3 mL) se agregó $Ti(OEt)_4$ (1,60 g, 7,00 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo ligero (0,30 g, 32%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 531, 533 (3 : 2), encontrado 531, 533 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,14-5,89 (m, 1H), 5,47-5,26 (m, 2H), 4,62-4,51 (m, 2H), 3,69-3,42 (m, 2H), 3,42-3,15 (m, 2H), 2,73-2,31 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,05-1,68 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 9H), 1,23 (s, 9H).

Etapa d:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]imino])metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,56 mmol) en THF (5 mL) se agregaron DIBALH (1,13 mL, 1,13 mmol, 1 M en tolueno) por goteo a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó por 2 h a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]azepan-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blancuzco (0,20 g, 53%): LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{38}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 533, 535 (3 : 2), encontrado 533, 535 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,09-5,95 (m, 1H), 5,46-5,32 (m, 2H), 4,67 (d, *J* = 31,6 Hz, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 3,76-3,37 (m, 2H), 3,34-3,08 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 3H), 1,80-1,59 (m, 1H), 1,57-1,30 (m, 11H), 1,24-1,15 (m, 10H).

Etapa e:

A una solución agitada de 4-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-

iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]azepan-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,12 g, 0,23 mmol) en DCM (2 mL) se agregó TFA (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 30 min a temperatura ambiente. El residuo se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-azepan-4-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido amarillo ligero (0,12 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 433, 435 (3 : 2), encontrado 433, 435 (3 : 2).

Etapa f:

A una solución agitada de ácido (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (81 mg, 0,55 mmol) y HATU (0,26 g, 0,69 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-azepan-4-il[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,12 g, 0,28 mmol) y Et_3N (83 mg, 0,82 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 63% de ACN en agua (más 0,05% TFA) para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]azepan-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite amarillo ligero (90 mg, 46%): LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 561, 563 (3 : 2), encontrado 561, 563 (3 : 2).

Etapa g:

A una solución agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]azepan-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,16 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (18 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]azepan-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un sólido marrón (90 mg, crudo), el cual se

usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ $[M + H]^+$: 521, 523 (3 : 2), encontrado 521, 523 (3 : 2).

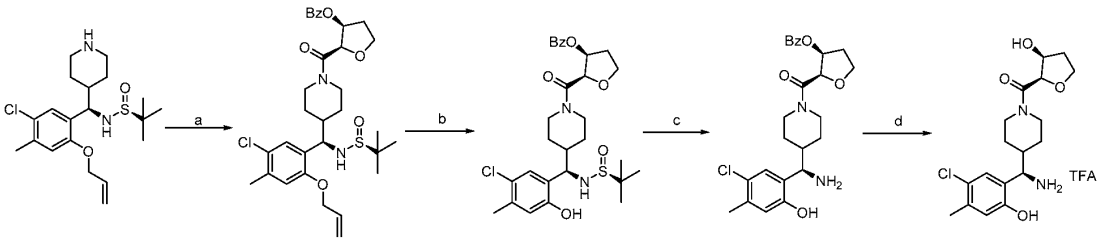
Etapa h:

A una mezcla agitada de (*S*)-*N*-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)([1-[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbonil]azepan-4-il])metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (90 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1,00 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBDa, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 10% B hasta 29% B en 7 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 6,30 min; RT_2: 6,60 min.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 6,30 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 333 (Isómero 1 de ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]azepan-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (10,3 mg, 12% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,47 (dt, *J* = 26,7, 5,6 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,84-3,46 (m, 5H), 3,46-3,33 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,18-1,94 (m, 2H), 1,88-1,58 (m, 2H), 1,51-1,27 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,95.

Las fracciones que contienen el producto deseado a 6,60 min se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 334 (Isómero 2 de ácido trifluoroacético de (2*R*)-1-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]azepan-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (10,6 mg 12% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 3,98-3,52 (m, 6H), 2,31-2,02 (m, 2H), 2,02-1,83 (m, 1H), 1,72-1,44 (m, 3H), 1,41-1,21 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -76,94.

Ejemplo 250. Compuesto 335 (ácido trifluoroacético de *(2R,3S)*-2-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ol)



Compuesto 335

Etapa a:

A una solución agitada de ácido (*2R,3S*)-3-(benzoiloxi)oxolan-2-carboxílico (0,12 g, 0,49 mmol) y HATU (0,19 g, 0,49 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron (*S*)-*N*-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (Intermediario 25, Ejemplo 25) (0,13 g, 0,33 mmol) y Et_3N (99 mg, 0,98 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La solución resultante se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% de ACN en agua con 10 mmol/L de NH_4HCO_3 para proporcionar benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo como una espuma amarilla ligera (0,13 g, 65%): LCMS (ESI) calculado para $C_{32}H_{41}ClN_2O_6S$ $[M + H]^+$: 617, 619 (3 : 1), encontrado 617, 619 (3 : 1); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70-7,53 (m, 1H), 7,53-7,37 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 22,3 Hz, 1H), 6,10 -5,92 (m, 1H), 5,88 (td, *J* = 6,1, 2,5 Hz, 1H), 5,45-5,23 (m, 2H), 4,92 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,72-4,37 (m, 4H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,05-2,67 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 4H), 2,29-2,12 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 3H), 1,11 (d, *J* = 29,8 Hz, 9H)

Etapa b:

A una solución agitada de benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-[5-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo (0,13 g, 0,21 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) en THF (3 mL) se agregó $NaBH_4$ (16 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla resultante se apagó con NH_4Cl acuso saturado (0,5 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar

(*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo benzoato de como un aceite marrón (0,12 g, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{37}ClN_2O_6S$ [M + H]$^+$: 577, 579 (3 : 1), encontrado 577, 579 (3 : 1).

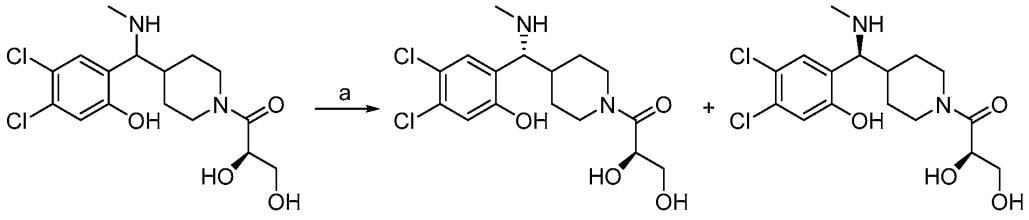
Etapa c:

A una solución agitada de benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)([[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]amino])metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo (0,12 g, 0,21 mmol) en THF (2 mL) se agregó HCl acuoso (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo como un sólido marrón (95 mg, crudo), el cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{29}ClN_2O_5$ [M + H]$^+$: 473, 475 (3 : 1), encontrado 473, 475 (3 : 1).

Etapa d:

Una solución de benzoato de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ilo (95 mg, 0,20 mmol) en metilamina en metanol (4 mL) se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en HCl (1 *N*, 30 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (2 x 30 mL). La capa acuosa se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (más 0,05% TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 7% B hasta 20% B en 7 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: 6,93 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 335 (ácido trifluoroacético de (*2R,3S*)-2-[4-[(*R*)-amino(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]oxolan-3-ol) como un sólido blancuzco (52,1 mg, 51% tres etapas en general): LCMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{25}ClN_2O_4$ [M + H]$^+$: 369, 371 (3 : 1), encontrado 369, 371 (3 : 1); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,73-4,46 (m, 3H), 4,29-4,00 (m, 3H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,17-2,90 (m, 1H), 2,78-2,48 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 4H), 2,27-2,10 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,55-1,07 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -77,07.

Ejemplo 251. Compuesto 336 ((2*R*)-1-[4-[(*S*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona); Compuesto 337 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona)



Compuesto 337 Compuesto 336

Etapa a:

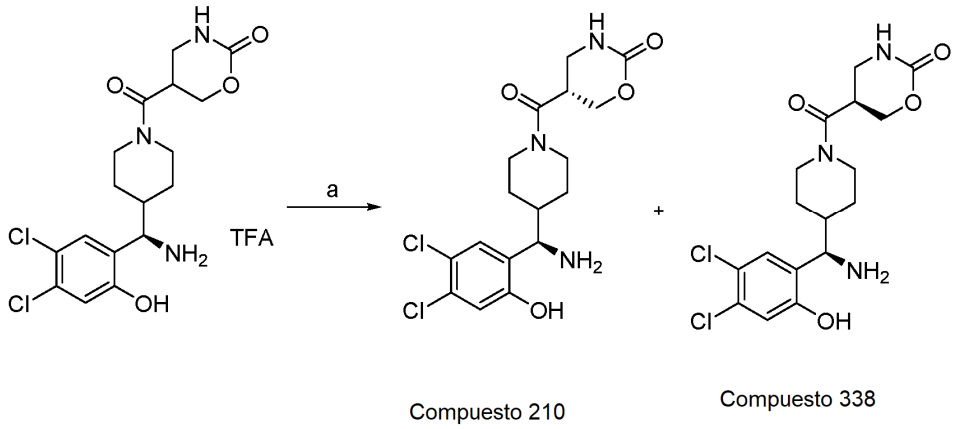
(2*R*)-1-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona (base libre del Compuesto 196, Ejemplo 188) (40 mg) se separó por Chiral HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IF, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (0,1% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 30% B en 18 min; Detector: UV 254/220 nm; Tiempo de retención: RT_1: 10,21 min; RT_2: 14,65 min.

El enantiómero de elución más rápida se obtuvo como el Compuesto 337 ((2*R*)-1-[4-[(*R*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (4 mg, 10%) a 10,21 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,71-4,31 (m, 2H), 4,31-4,03 (m, 2H), 3,85-3,51 (m, 2H), 3,25-2,98 (m, 1H), 2,84-2,36 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,15-1,9 (m, 1H), 1,54-1,01 (m, 3H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 336 ((2*R*)-1-[4-[(*S*)-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)(metilamino)metil]piperidin-1-il]-2,3-dihidroxipropan-1-ona) como un sólido blancuzco (11 mg, 28%) a 14,65 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 377, 379 (3 : 2), encontrado 377, 379 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,65-4,44 (m, 2H), 4,13 (dd, *J* = 31,3, 13,6 Hz, 1H), 3,73-3,57 (m, 3H), 3,21-2,89 (m, 1H), 2,80-2,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,02 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,55 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,37-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 252. Compuesto 338 (Isómero 1 de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-oxazinan-2-ona);

Compuesto 210 (Isómero 2 de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-oxazinan-2-ona)



Etapa a:

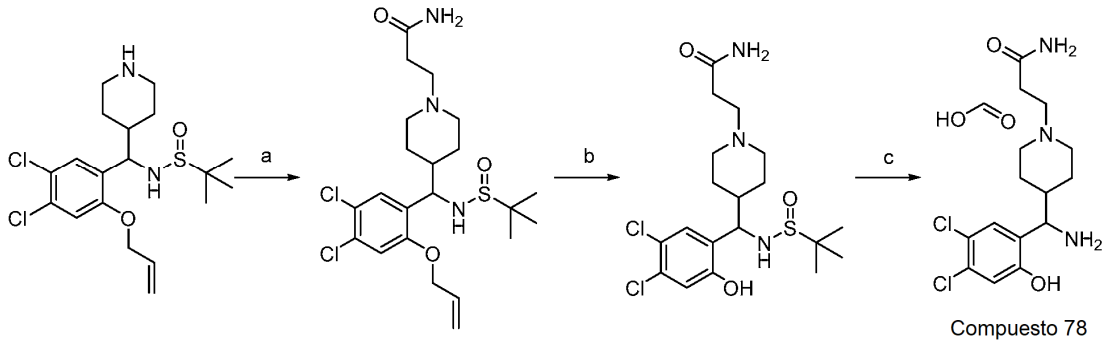
El ácido trifluoroacético de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-oxazinan-2-ona (Compuesto 279, Tabla 1b) (0,14 g, 0,27 mmol) se purificó por Prep-CHIRAL-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,2% IPA), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 15 mL/min; Gradiente: 50% B hasta 505 B en 23 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 15,37 min; RT_2: 19,03 min; Volumen de Inyección: 0,3 mL; Número de Corridas: 8.

El enantiómero de elución más rápida a 15,37 min se obtuvo como el Compuesto 210 (5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-oxazinan-2-ona Isómero 2 de) como un sólido blancuzco (32,6 mg, 30%): LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), encontrado 402, 404 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 41,0, 13,3 Hz, 1H), 4,42-4,24 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 40,0, 13,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 13,5, 7,6 Hz, 1H), 3,54-3,36 (m, 3H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,60 (dt, *J* = 33,9, 12,8 Hz, 1H), 2,16-1,93 (m, 2H), 1,51 (dd, *J* = 28,7, 13,3 Hz, 1H), 1,42-1,06 (m, 2H).

El enantiómero de elución más lenta se obtuvo como el Compuesto 338 (Isómero 1 de 5-[4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-oxazinan-2-ona) como un sólido blancuzco (28,5 mg, 26%) a 19,03 min: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 402, 404 (3 : 2), encontrado 402, 404 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,55 (dd, *J* = 36,5, 13,4 Hz, 1H), 4,44-4,26 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 36,6, 13,7 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,52-3,38 (m, 3H), 3,11 (dt, *J* = 41,2, 13,2 Hz, 1H), 2,70-2,49 (m, 1H), 2,11-1,94 (m, 2H), 1,51 (t,

J = 16,2 Hz, 1H), 1,35-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 253. Compuesto 78 (formiato de 2-[amino[1-(2-carbamoiloetil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenilo);



Etapa a:

Una mezcla de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) en prop-2-enamida (3 mL) se agitó por 12 h a 120 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con EA (20 mL) y agua (20 mL). La solución acuosa se extrajo con EA (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il)propanamida como un aceite amarillo (0,13 g, 56%); LCMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 490, 492 (3 : 2) encontrado 490, 492 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,11-5,91 (m, 1H), 5,47-5,13 (m, 2H), 4,74-4,47 (m, 2H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,29-3,10 (m, 2H), 2,90-2,61 (m, 2H), 2,23-1,79 (m, 3H), 1,54-1,21 (m, 3H), 1,02-0,93 (m, 10H).

Etapa b:

A una solución agitada de 3-(4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il)propanamida (0,10 g, 0,20 mmol) en THF (4 mL) se agregó L-prolina (47 mg, 0,41 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (47 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]propanamida (0,10 g, cruda), la cual se usó directamente en la siguiente etapa sin

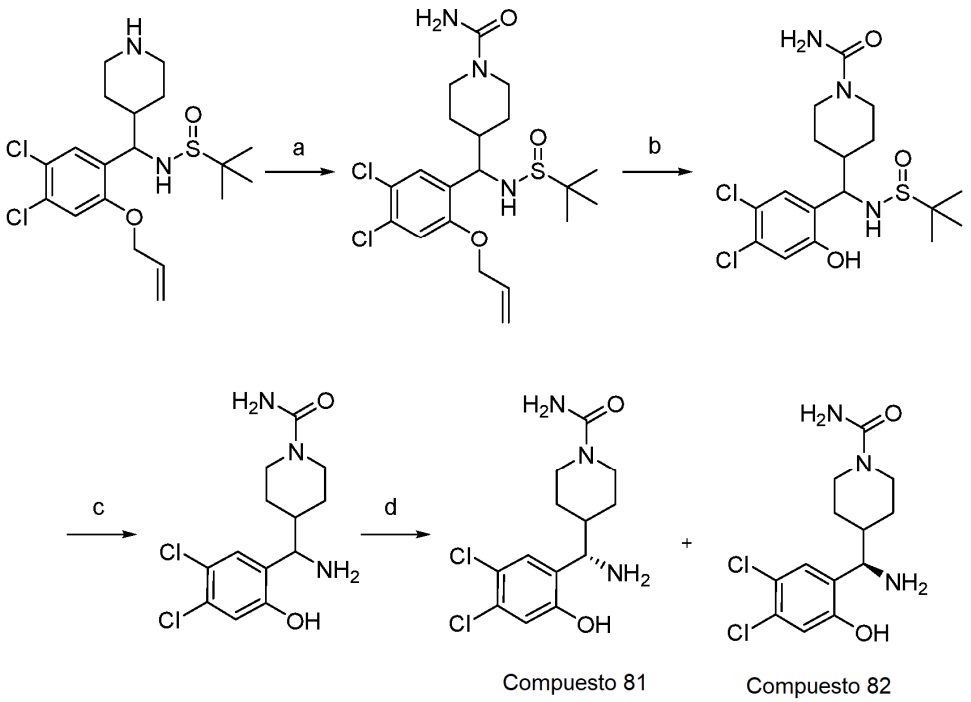
purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$ 450, 452 (3 : 2) encontrado 450, 452 (3 : 2);

Etapa c:

A una solución agitada de 3-[4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-il]propanamida (0,10 g, 0,22 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó HCl (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla se neutralizó a pH=7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se concentró bajo presión reducida.

La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones (Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A:Agua (0,05%TFA), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 4% B hasta 24% B en 8 min; 254/210 nm; Rt: 6,67 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 78 (formiato de 2-[amino[1-(2-carbamoiloetil)piperidin-4-il]metil]-4,5-diclorofenilo) como un sólido blancuzco (10 mg, 14% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{21}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3 : 2) encontrado 346, 348 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,51-1,18 (m, 3H).

Ejemplo 254. Compuesto 81 (4-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxamida); Compuesto 82 (4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxamida)



Etapa a:

A una mezcla agitada de *N*-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil](piperidin-4-il)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,20 g, 0,48 mmol) y Et_3N (73 mg, 0,72 mmol) en DCM (2 mL) se agregó isocianatotrimetilsilano (66 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, se eluyó con 70% de ACN en agua (0,05% TFA) para proporcionar 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida como un aceite amarillo (0,15 g, 68%); LCMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2) encontrado 462, 464 (3 : 2).

Etapa b:

A una solución agitada de 4-[[4,5-dicloro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil][(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida (0,15 g, 0,33 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0,01 mmol) en THF (2 mL) se agregó $NaBH_4$ (25 mg, 0,65 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida como un sólido marrón (0,13 g, crudo), el

cual se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{25}Cl_2N_3O_3S$ $[M + H]^+$ 422, 424 (3 : 2) encontrado 422, 424 (3 : 2).

Etapa c:

A una solución agitada de 4-[(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)[(2-metilpropan-2-sulfinil)amino]metil]piperidin-1-carboxamida (0,13 g, 0,31 mmol) en dioxano (2 mL) se agregó HCl (4 *N*, 1 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: Agua con 20 mmol/L de NH_4HCO_3, Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 20% B hasta 80% B en 6,5 min; Detector: UV 254/210 nm; Tiempo de retención 5,95 min. Las fracciones que contienen el producto deseado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-[amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxamida como un sólido blancuzco (69,6 mg, 67% en general dos etapas): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2) encontrado 318, 320 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,86-2,62 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 1H), 1,34-1,12 (m, 2H).

Etapa d:

4-(amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil)piperidin-1-carboxamida (65mg, 0,20 mmol) se separó por Prep Chiral HPLC con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IG, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Hexano (más 0,2% IPA)-HPLC, Fase Móvil B: EtOH-HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B hasta 30% B en 15 min; Detector: UV 220/254 nm; Tiempo de retención: RT_1: 9,17 min; RT_2: 12,55 min. El enantiómero de elución más rápida a 9,17 min se obtuvo como el Compuesto 81 (4-[(*S*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxamida) como un sólido blancuzco (10 mg, 15%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2) encontrado 318, 320 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,85-2,66 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 1H), 1,32-1,07 (m, 2H). El enantiómero de elución más lenta a 12,55 min se obtuvo como el Compuesto 82 (4-[(*R*)-amino(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperidin-1-carboxamida) como un sólido blancuzco (8 mg, 12%): LCMS (ESI) calculado para $C_{13}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2) encontrado 318, 320 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (s, 1H), 6,86 (s,

1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,86-2,62 (m, 2H), 2,06-1,85 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,37-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 255. Evaluación de actividades del bloqueador del canal de potasio Kv1.3

El ensayo descrito abajo se usó para evaluar las actividades del compuesto descrito como bloqueadores del canal de potasio Kv1.3.

Cultivo celular

Células CHO-K1 que expresan establemente Kv1.3 se hicieron crecer en DMEM que contiene 10% de FBS inactivado por calor, 1 mM de Piruvato de Sodio, 2 mM de L-Glutamina y G418 (500 µg/ml). Las células se hicieron crecer en frascos de cultivo a 37 °C en una incubadora humidificada de CO_2 al 5%

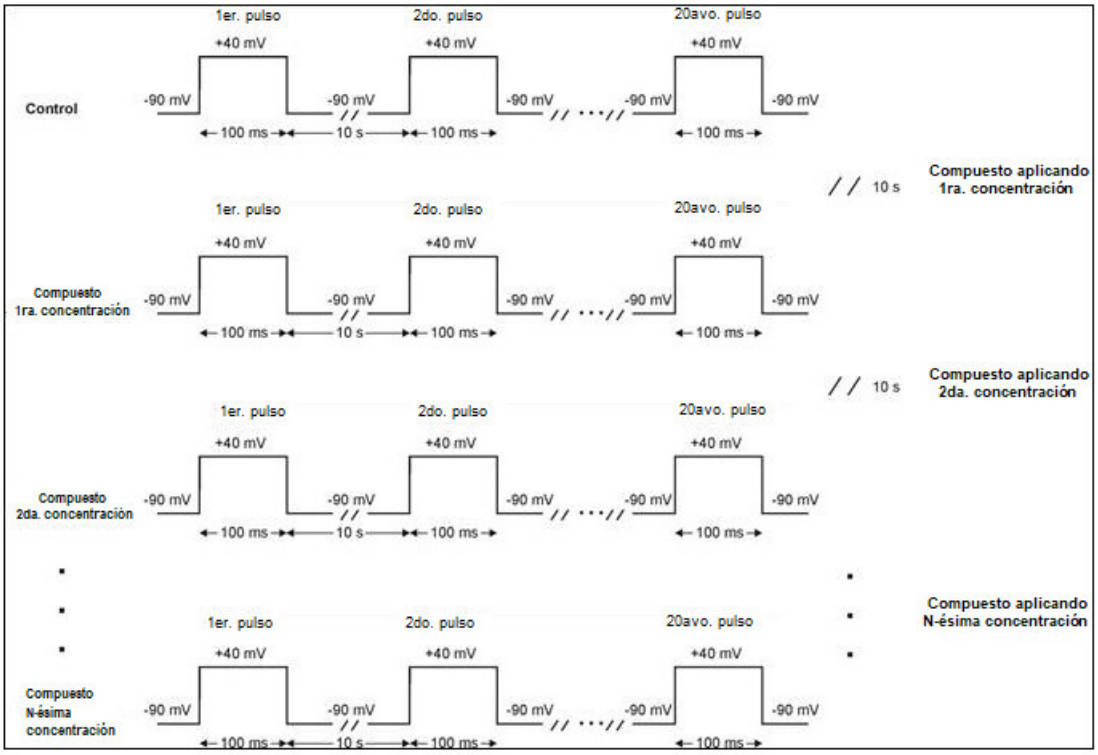
Soluciones

Las células se bañaron en una solución extracelular que contiene 140 mM de NaCl, 4 mM de KCl, 2 mM de $CaCl_2$, 1 mM de $MgCl_2$, 5 mM de Glucosa, 10 mM de HEPES; el pH se ajustó a 7,4 con NaOH; 295-305 mOsm. La solución interna contiene 50 mM de KCl, 10 mM de NaCl, 60 mM de KF, 20 mM de EGTA, 10 mM de HEPES; el pH se ajustó a 7,2 con KOH; 285 mOsm. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO a 30 mM. Las soluciones base del compuesto se diluyeron recientemente con solución externa a concentraciones de 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM y 100 µM. El contenido más alto de DMSO (0,3%) estuvo presente en 100 µM.

Protocolo de voltaje

Las corrientes se provocaron aplicando pulsos despolarizantes de 100 ms desde -90 mV (potencial de retención) hasta +40 mV con una frecuencia de 0,1 Hz. Los trenes de pulsos de Control (sin compuesto) y de Compuesto para cada concentración de Compuesto aplicada contienen 20 pulsos. Se usaron descansos de 10 segundos entre los trenes de pulsos (*véase* la Tabla A abajo).

Tabla A. Protocolo de Voltaje.



Registros de abrazadera de parche y aplicación de compuesto

Los registros de corriente de celdas completas y la aplicación de compuestos se habilitaron por medio de una plataforma de abrazadera de parche automatizada Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Para la adquisición de datos se utilizó el amplificador de abrazadera de parche EPC 10 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) junto con el software Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Los datos se muestrearon a 10kHz sin filtrar. Las corrientes de fuga pasivas se sustrajeron en línea usando un procedimiento P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Se aplicaron concentraciones crecientes de compuesto consecutivamente a la misma celda sin lavados intermedios. El tiempo total de incubación del compuesto antes del siguiente tren de pulsos no fue superior a 10 segundos. Se observó inhibición de la corriente máxima durante el equilibrio del compuesto.

Análisis de datos

Los valores AUC y PICO se obtuvieron con Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Para determinar la CI_{50}, se usó el último pulso único en el tren de pulsos correspondiente a una concentración de compuesto dada. Los

valores AUC y pico obtenidos en presencia del compuesto se normalizaron a los valores de control en ausencia del compuesto. Utilizando Origin (OridinLab), la IC_{50} se derivó del ajuste de datos a la ecuación de Hill: $I_{compuesto}/I_{control}$ =(100-A)/(1 + ([compuesto]/IC_{50})nH)+A, donde el valor de IC_{50} es la concentración a la que la inhibición actual es la mitad de la máxima, [compuesto] es la concentración del compuesto aplicado, A es la fracción de corriente que no está bloqueada y nH es el coeficiente de Hill.

Ejemplo 256. Evaluación de actividades de hERG

Eelectrofisiología de hERG

Este ensayo se usó para evaluar las actividades de inhibición de los compuestos descritos contra el canal de hERG.

Cultivo celular

Células CHO-K1 que expresan establemente hERG se hicieron crecer en Medio F-12 de Ham con Glutamina que contiene 10% de FBS inactivado por calor, 1% de Penicilina/Estreptomicina, Higromicina (100 µg/ml) y G418 (100 µg/ml). Las células se hicieron crecer en matraces de cultivo a 37°C en una incubadora humidificada de CO_2 al 5%.

Soluciones

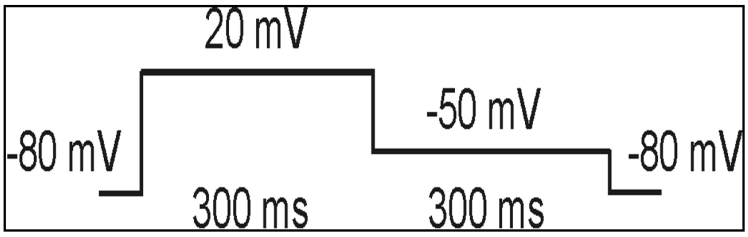
Las células se bañaron en una solución extracelular que contiene 140 mM de NaCl, 4 mM de KCl, 2 mM de $CaCl_2$, 1 mM de $MgCl_2$, 5 mM de Glucosa, 10 mM de HEPES; el pH se ajustó a 7,4 con NaOH; 295-305 mOsm. La solución interna contiene 50 mM de KCl, 10 mM de NaCl, 60 mM de KF, 20 mM de EGTA, 10 mM de HEPES; el pH se ajustó a 7,2 con KOH; 285 mOsm. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO a 30 mM. Las soluciones base del compuesto se diluyeron recientemente con solución externa a concentraciones de 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM y 100 µM. El contenido más alto de DMSO (0,3%) estuvo presente en 100 µM.

Protocolo de voltaje-

El protocolo de voltaje (*véase* Tabla B) fue diseñado para simular cambios de voltaje durante un potencial de acción cardíaco con una despolarización de 300 ms a +20 mV (análoga a la fase de meseta del potencial de acción cardíaco), una repolarización de 300 ms a –50 mV (induciendo una corriente de cola) y un paso final al potencial de retención de –80 mV. La frecuencia del pulso fue de 0,3 Hz. Los trenes de pulsos de control (sin compuesto) y compuestos para cada concentración de

compuesto aplicada contienen 70 pulsos.

Tabla B. Protocolo de voltaje de hERG.



Registros de abrazadera de parche y aplicación de compuesto

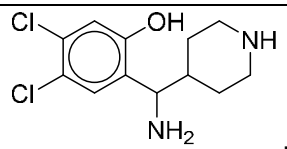
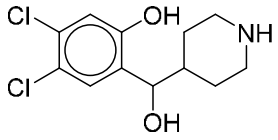
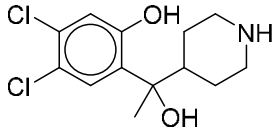
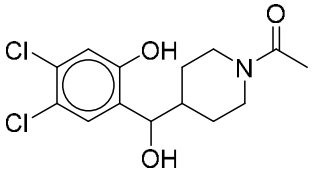
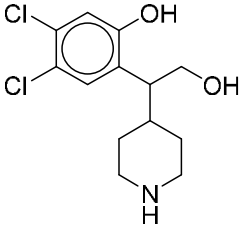
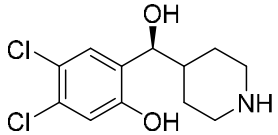
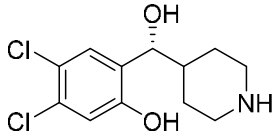
Los registros de corriente de celdas completas y la aplicación de compuestos se habilitaron por medio de una plataforma de abrazadera de parche automatizada Patchliner (Nanion). Para la adquisición de datos se utilizó el amplificador de abrazadera de parche EPC 10 (HEKA) junto con el software Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Los datos se muestrearon a 10 kHz sin filtrar. Se aplicaron concentraciones crecientes de compuesto consecutivamente a la misma celda sin lavados intermedios.

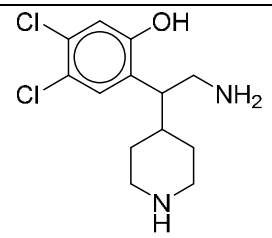
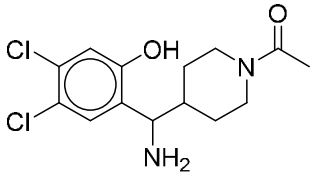
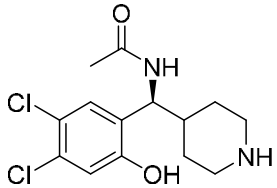
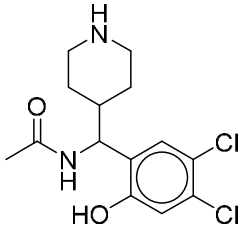
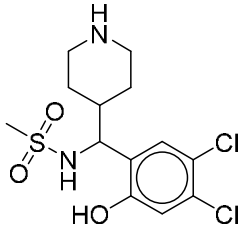
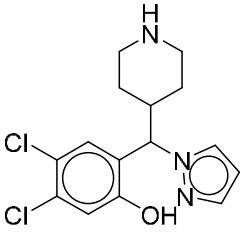
Análisis de datos

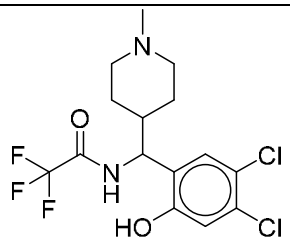
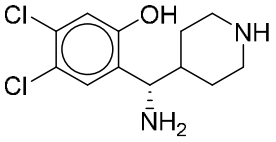
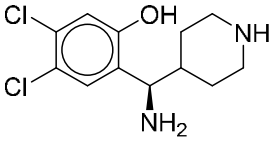
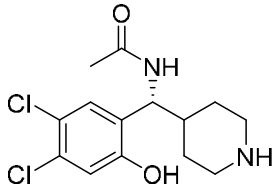
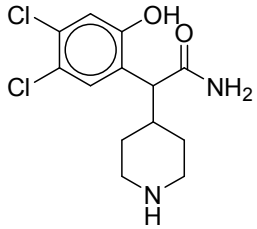
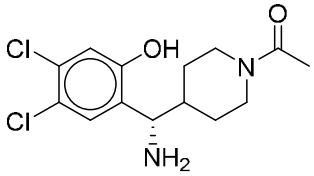
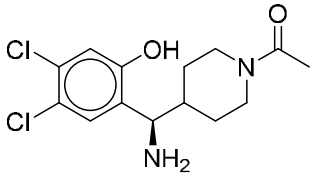
Los valores AUC y pico se obtuvieron con Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Para determinar la CI_{50}, se usó el último pulso único en el tren de pulsos correspondiente a una concentración de compuesto dada. Los valores AUC y pico obtenidos en presencia del compuesto se normalizaron a los valores de control en ausencia del compuesto. Utilizando Origin (OridinLab), la IC_{50} se derivó del ajuste de datos a la ecuación de Hill: $I_{compuesto}/I_{control}$ =(100-A)/(1 + ([compuesto]/IC_{50})nH)+A, donde el valor de IC_{50} es la concentración a la que la inhibición actual es la mitad de la máxima, [compuesto] es la concentración del compuesto aplicado, A es la fracción de corriente que no está bloqueada y nH es el coeficiente de Hill.

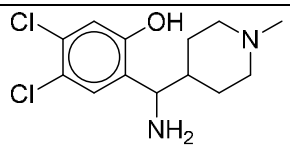
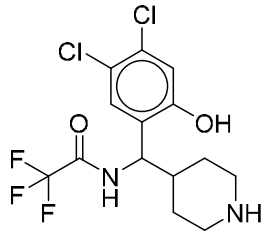
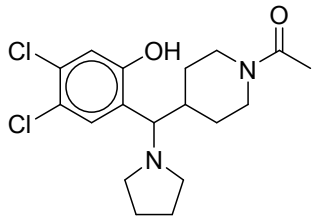
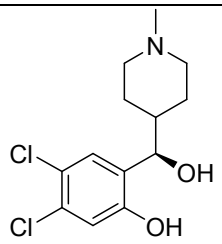
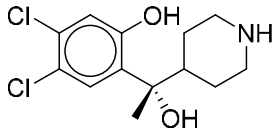
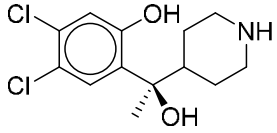
La Tabla 1 proporciona un sumario de las actividades de inhibición de ciertos compuestos seleccionados contra el canal de potasio Kv1.3 y el canal de hERG.

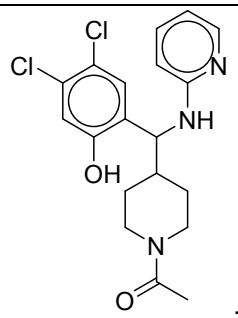
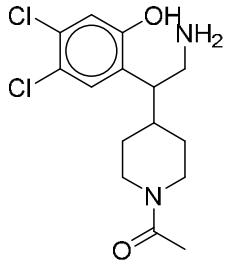
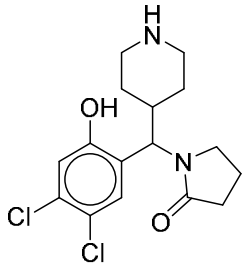
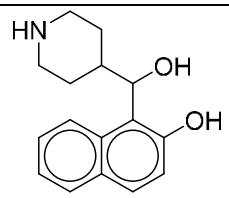
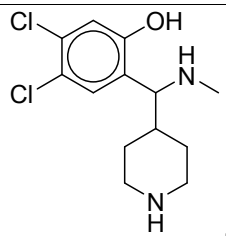
Tabla 1. Valores de IC_{50} (μM) de ciertos compuestos ejemplificados contra el canal de potasio Kv1.3 y el canal de hERG.

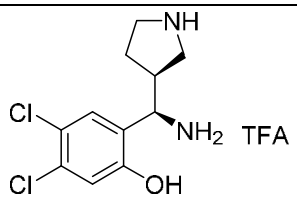
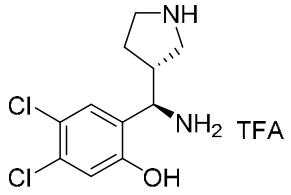
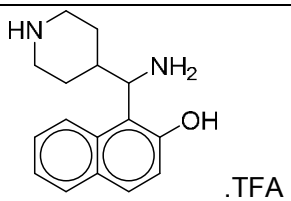
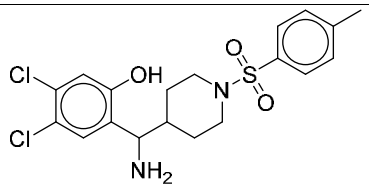
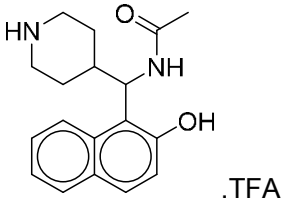
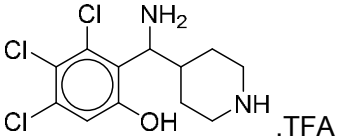
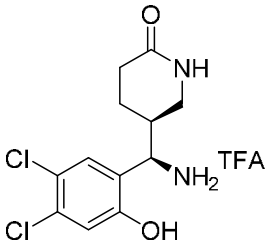
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
1	 .TFA	<10	>30
2		<10	>30
3		<10	*
4		<10	>30
5		<10	*
6		<10	>30
7		<10	>30

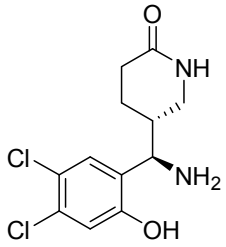
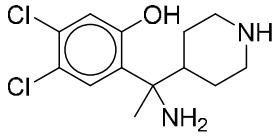
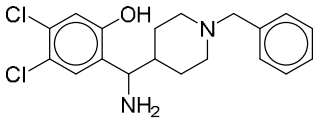
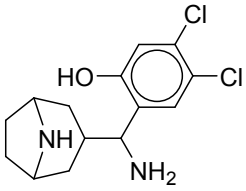
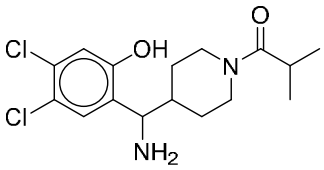
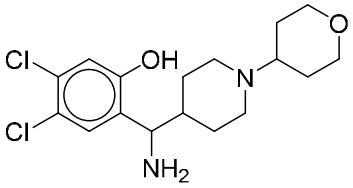
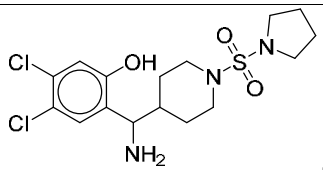
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
8		<10	*
9		<10	>30
10		<10	>30
11		<10	>30
12		<10	*
13		<10	*

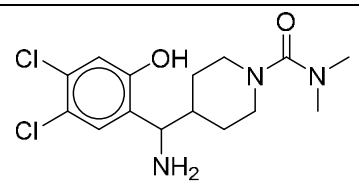
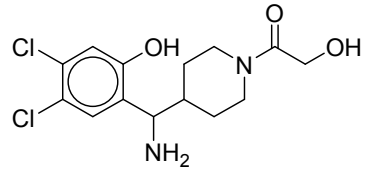
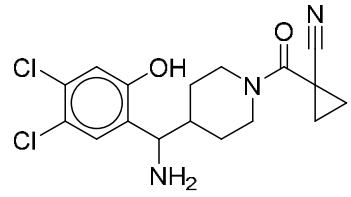
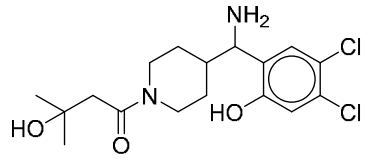
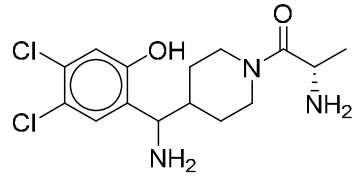
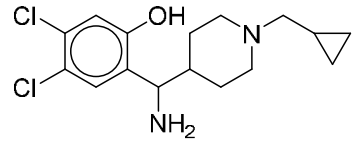
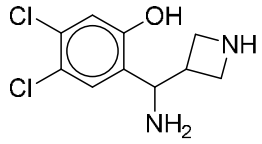
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
14		<10	*
15	 .TFA	<10	*
16	 .TFA	<0,5	>30
17		<30	*
18		<10	*
19		<10	<30
20		<0,5	<30

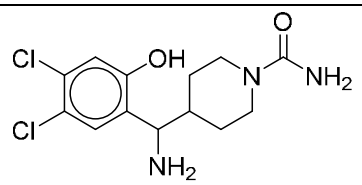
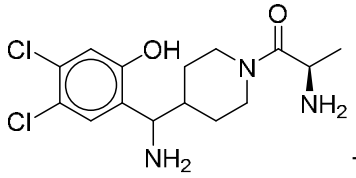
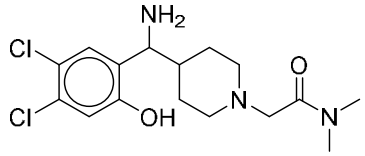
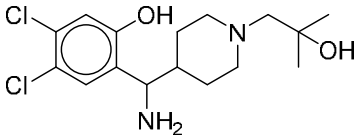
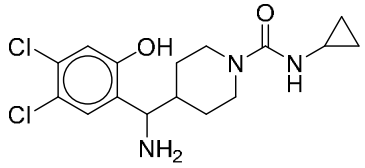
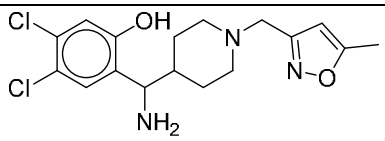
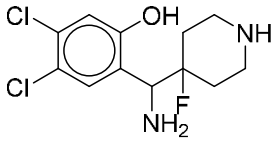
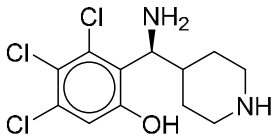
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
21		<10	<30
22		<10	*
23	 .TFA	<10	*
24		<10	*
25		<10	*
26		<10	*

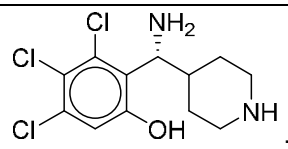
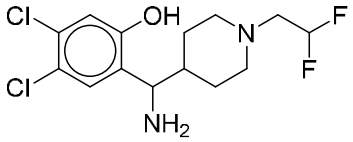
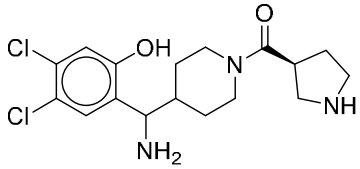
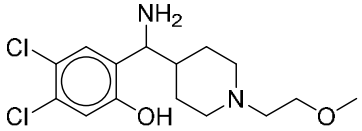
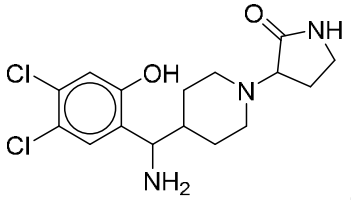
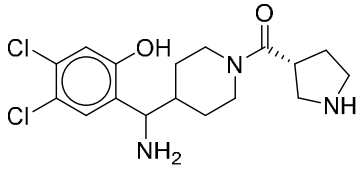
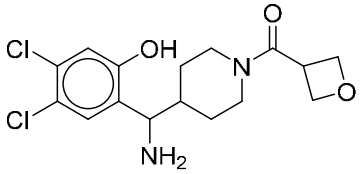
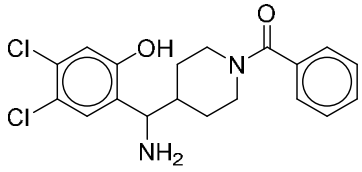
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
27	 .TFA	<30	*
28		<30	*
29	 .TFA	<10	*
30		<10	>30
31	 .TFA	<10	>30

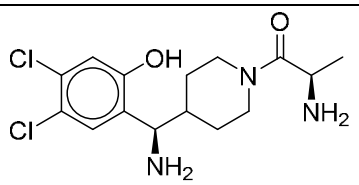
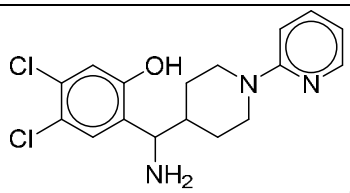
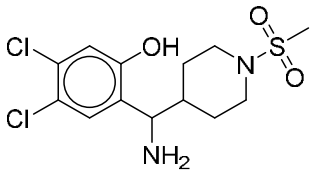
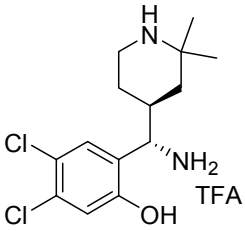
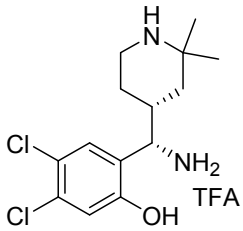
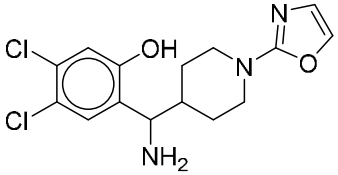
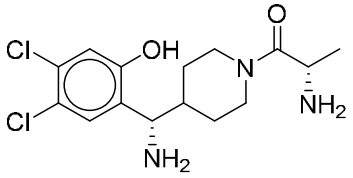
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
32		<10	>30
33		<10	>30
34		<30	>30
35		<10	*
36		<10	>30
37		<10	>30
38		<10	*

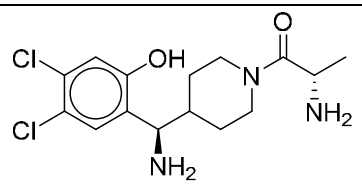
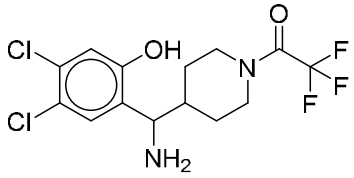
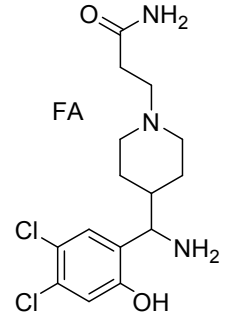
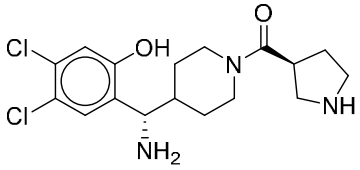
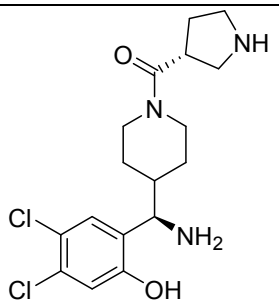
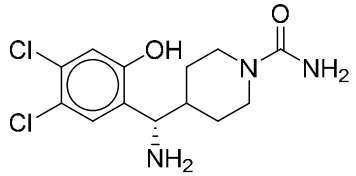
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
39		<10	>30
40		<30	*
41	 .TFA	<10	*
42	 .TFA	<10	>30
43	 .TFA	<10	<30
44		<10	<30
45	 .TFA	<10	<30

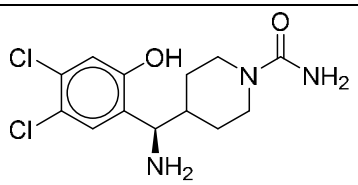
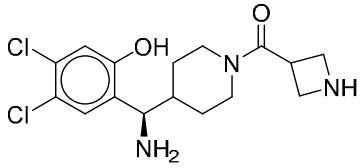
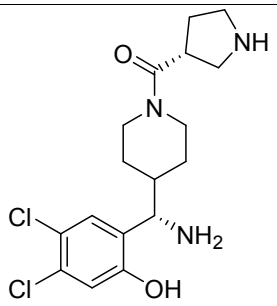
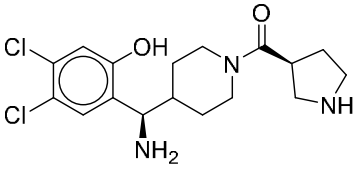
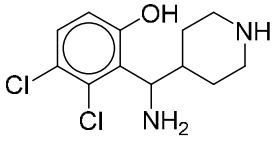
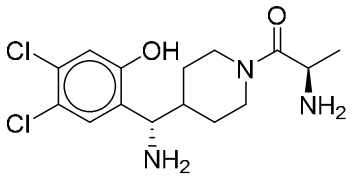
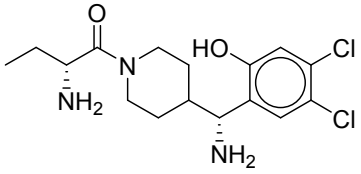
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
46		<10	<30
47		<0,5	>30
48	 .TFA	<0,5	<30
49	 .TFA	<10	<30
50	 .TFA	<0,5	>30
51	 .TFA	<10	>30
52	 .TFA	<10	>30

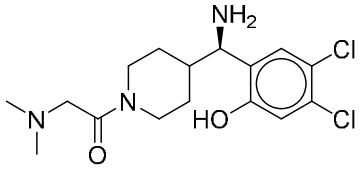
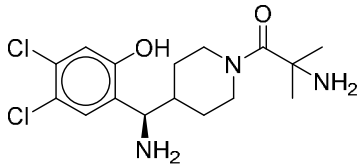
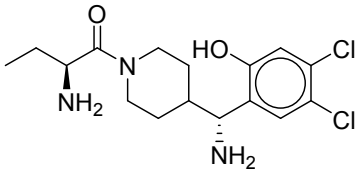
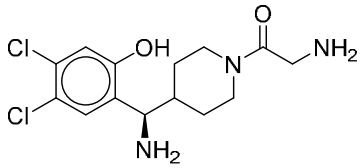
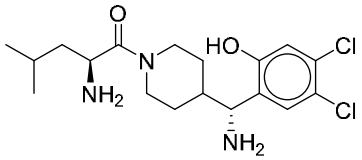
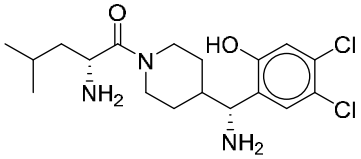
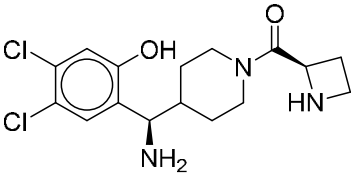
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
53		<0,5	>30
54	 TFA	<0,5	>30
55		<10	*
56	 .TFA	<10	<30
57		<10	*
58	 .TFA	<10	*
59	 .TFA	<10	<30
60	 .TFA	<30	>30

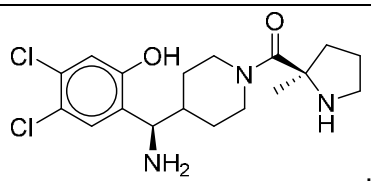
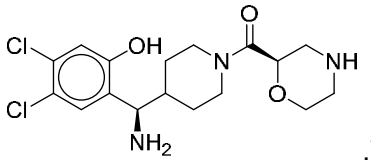
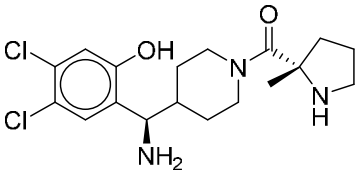
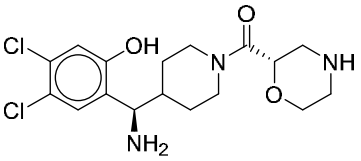
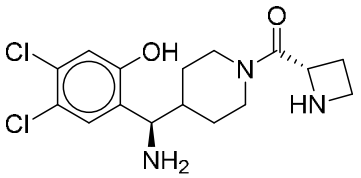
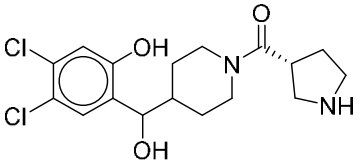
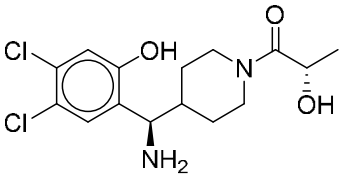
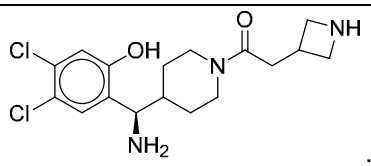
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
61	 .TFA	<10	>30
62	 .TFA	<10	*
63	 .TFA	<0,5	>30
64		<10	*
65	 .TFA	<10	*
66	 .TFA	<0,5	>30
67		<0,5	<30
68	 .TFA	<10	<30

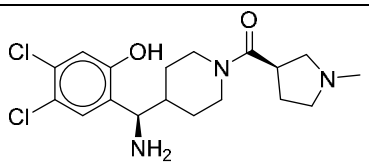
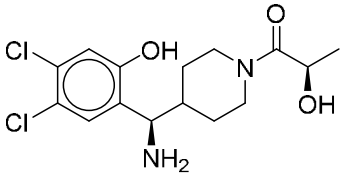
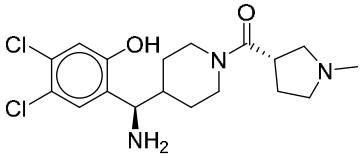
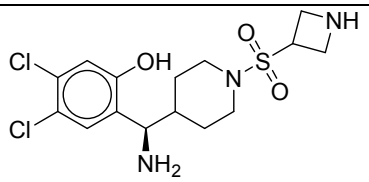
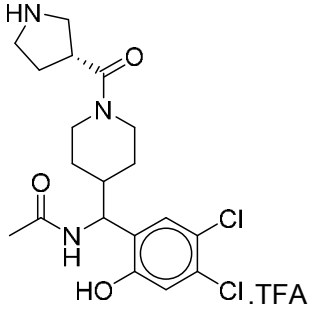
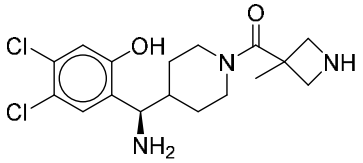
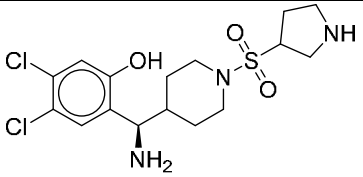
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
69		<0,5	>30
70	 .TFA	<0,5	<30
71	 .TFA	<10	*
72		<30	*
73		<10	*
74		<10	<30
75		<10	>30

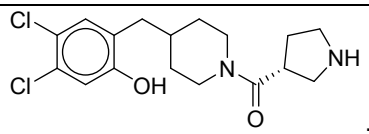
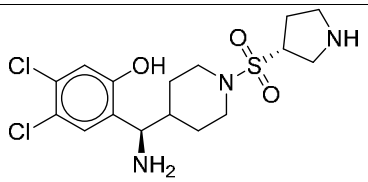
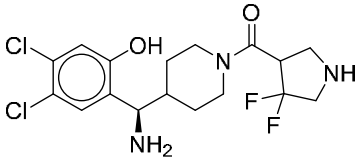
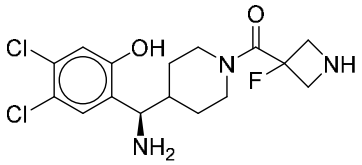
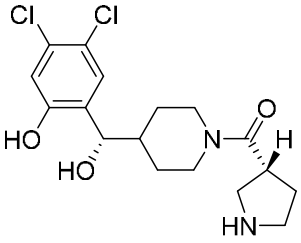
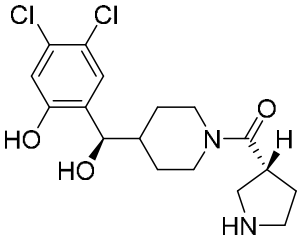
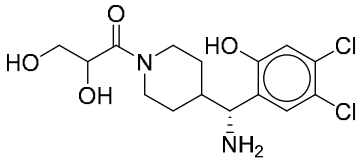
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
76		<0,5	>30
77	 .TFA	<10	*
78	 FA	<10	*
79		<10	*
80		<0,5	>30
81		<0,5	>30

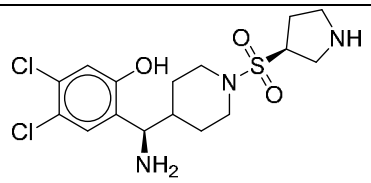
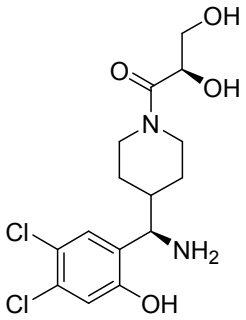
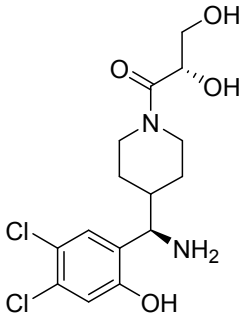
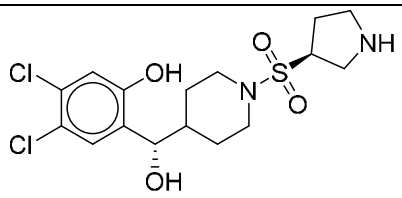
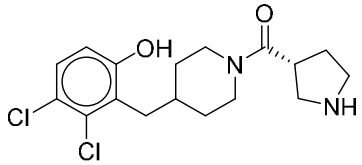
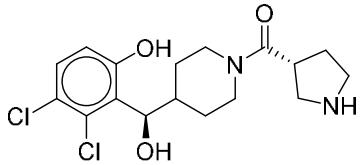
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
82		<10	>30
83	 .TFA	<0,5	>30
84		<10	*
85		<0,5	>30
86	 ,2TFA	<30	*
87		<10	*
88	 .TFA	<0,5	*

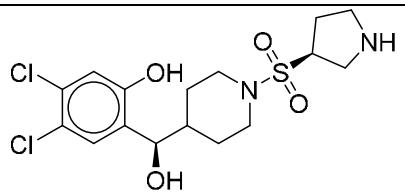
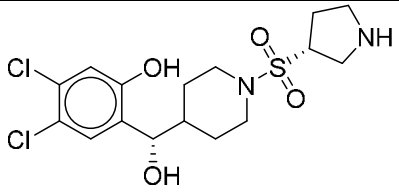
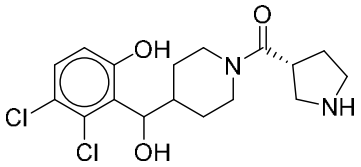
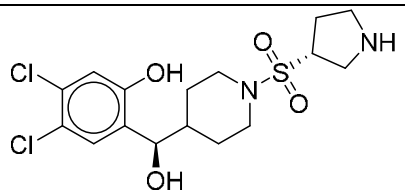
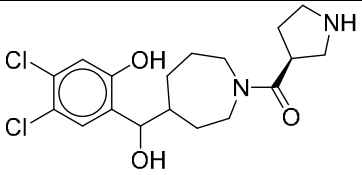
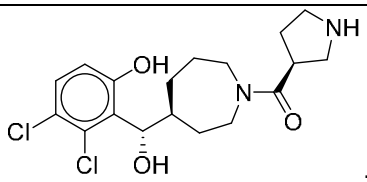
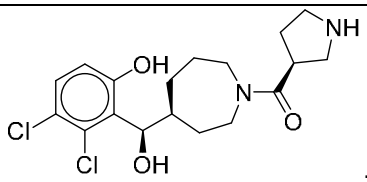
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
89		<0,5	>30
90	 .TFA	<0,5	*
91	 .TFA	<0,5	*
92	 .TFA	<0,5	>30
93		<10	*
94	 .TFA	<0,5	*
95		<0,5	>30

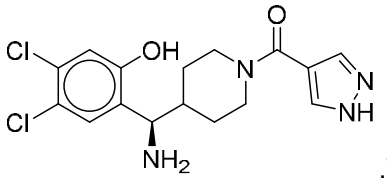
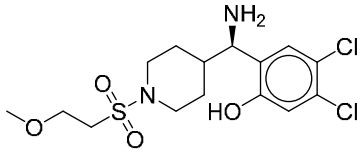
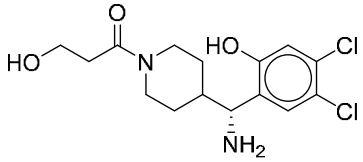
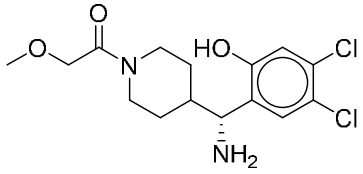
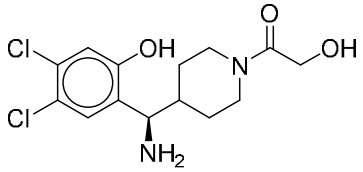
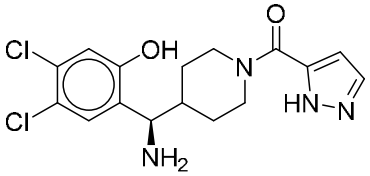
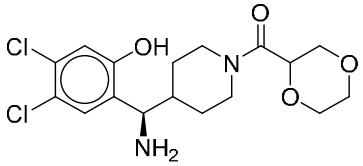
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
96	 .TFA	<0,5	>30
97	 .TFA	<0,5	>30
98		<0,5	>30
99		<0,5	>30
100		<0,5	>30
101		<0,5	>30
102		<0,5	>30
103	 .TFA	<0,5	>30

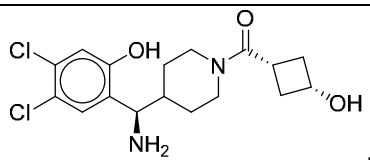
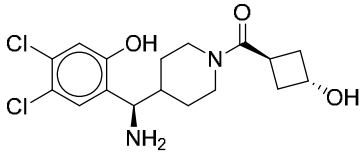
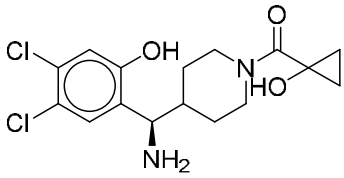
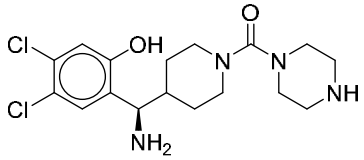
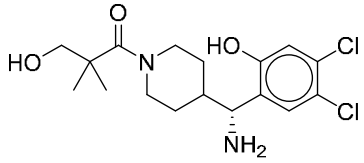
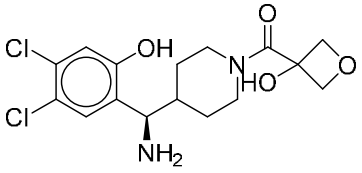
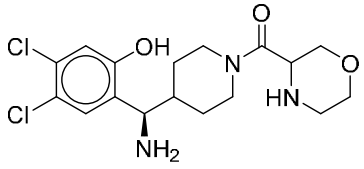
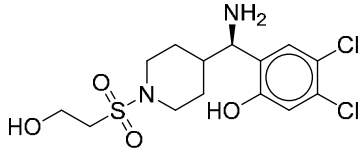
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
104		<0,5	>30
105		<10	>30
106		<0,5	>30
107		<0,5	>30
108		<10	*
109		<0,5	>30
110		<0,5	>30

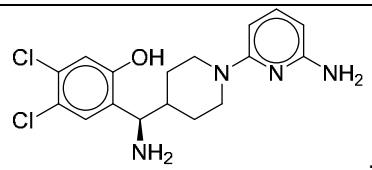
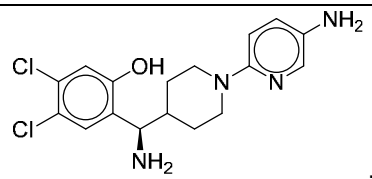
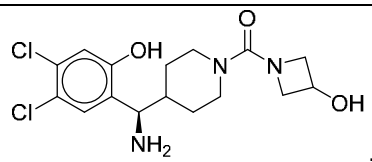
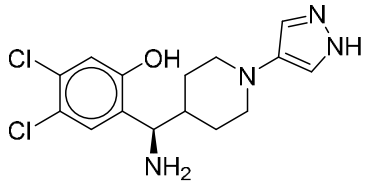
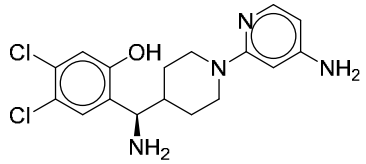
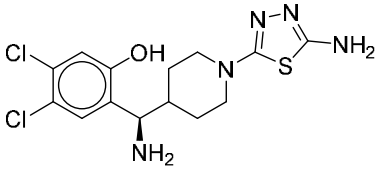
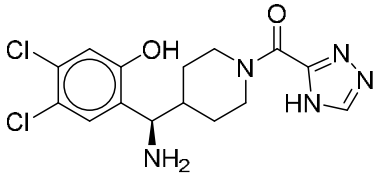
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
111	 .TFA	<0,5	<30
112		<0,5	>30
113		<10	*
114		<0,5	>30
115		<0,5	>30
116		<0,5	>30
117		<0,5	>30

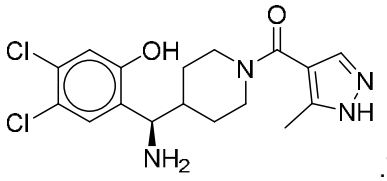
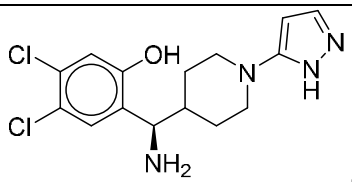
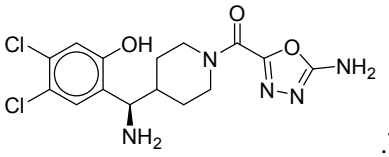
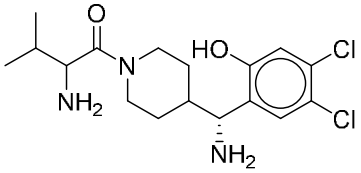
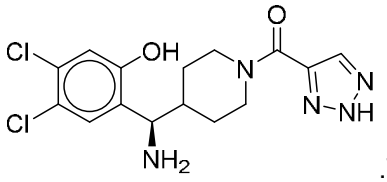
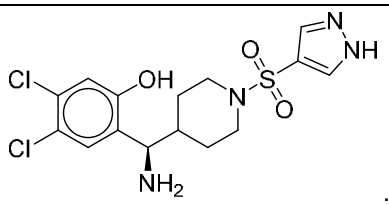
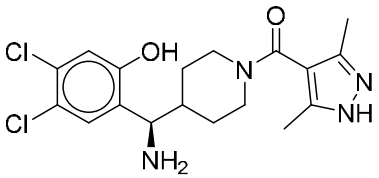
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
118		<0,5	>30
119		<0,5	>30
120		<0,5	>30
121		<0,5	>30
122	 .TFA	<0,5	<30
123	 .TFA	<0,5	>30

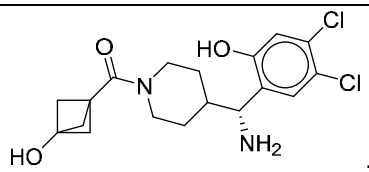
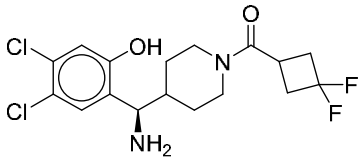
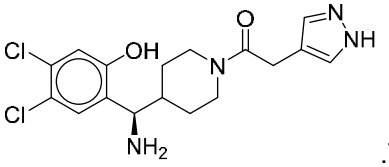
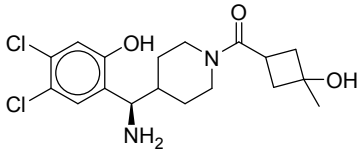
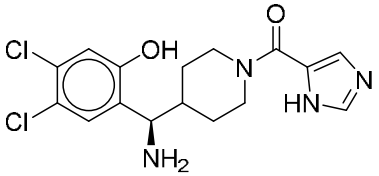
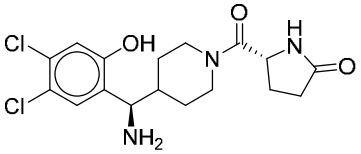
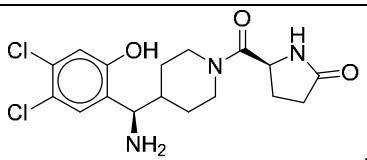
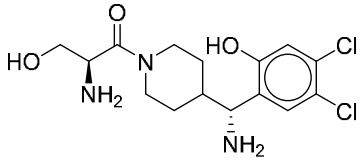
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
124		<0,5	*
125		<10	*
126	 .TFA	<10	>30
127		<0,5	*
128		<10	*
129	 .TFA	<10	*
130	 .TFA	<10	*

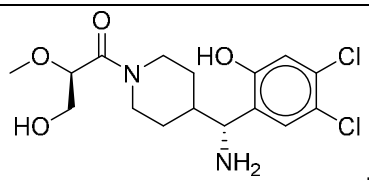
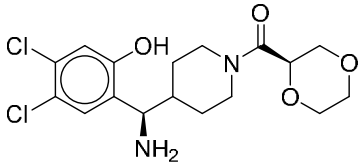
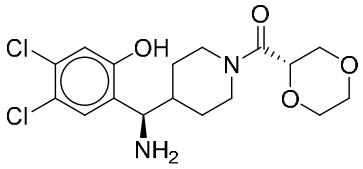
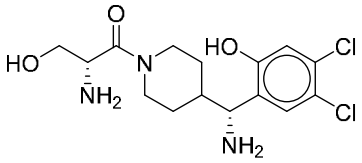
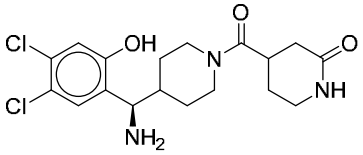
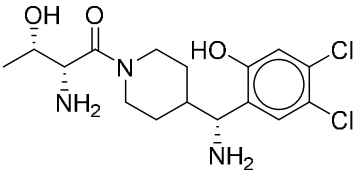
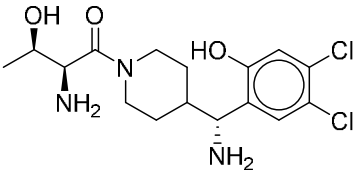
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
131	 .TFA	<0,5	>30
132	 .TFA	<10	<30
133	 .TFA	<0,5	>30
134	 .TFA	<0,5	<30
135	 .TFA	<0,5	>30
136	 .TFA	<10	>30
137	 .TFA	<0,5	<30

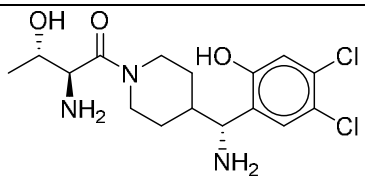
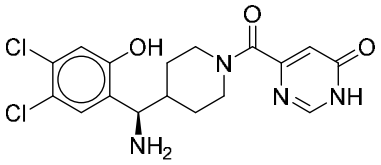
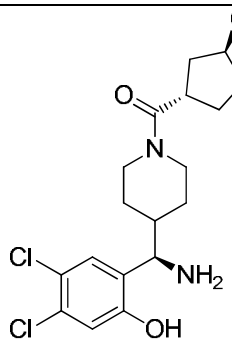
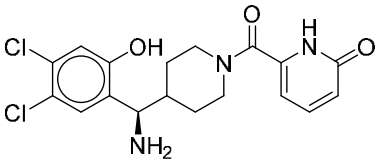
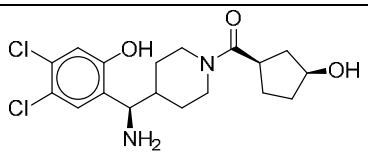
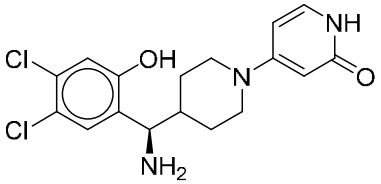
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
138	 .TFA	<10	>30
139	 .TFA	<0,5	>30
140	 .TFA	<10	<30
141	 .TFA	<0,5	>30
142	 .TFA	<10	<30
143		<10	>30
144	 .TFA	<10	>30
145	 .TFA	<0,5	<30

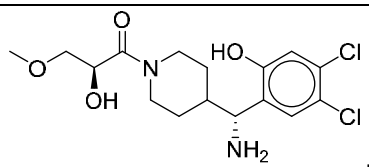
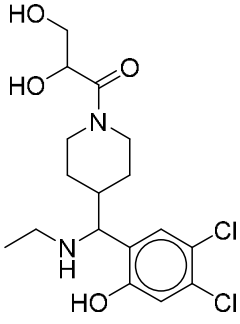
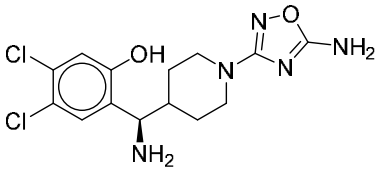
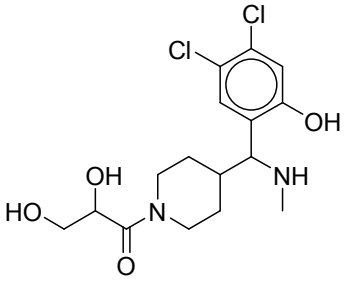
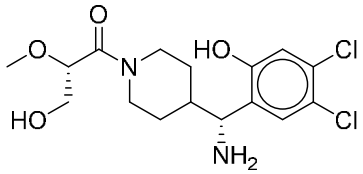
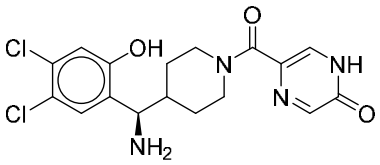
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
146	 .TFA	<10	<30
147	 .TFA	<0,5	<30
148	 .TFA	<0,5	>30
149	 .TFA	<10	<30
150	 .TFA	<0,5	<30
151	 .TFA	<10	<30
152	 .TFA	<10	>30

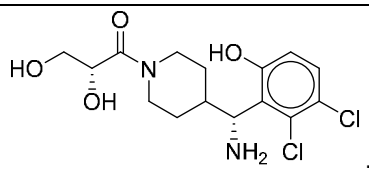
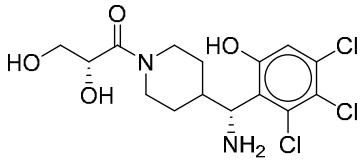
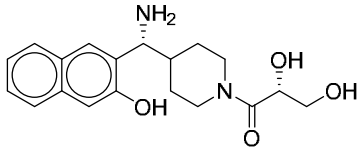
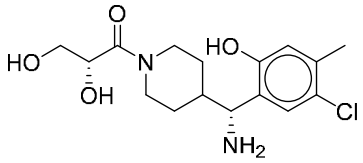
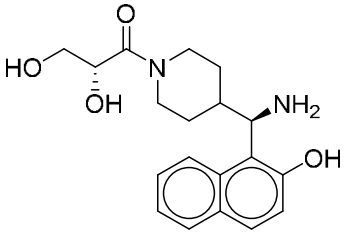
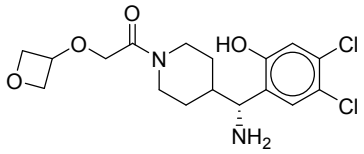
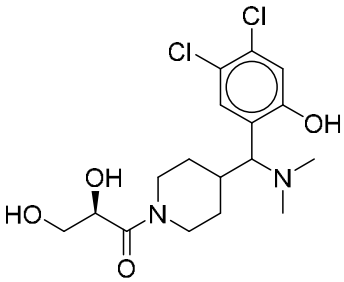
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
153	 .TFA	<0,5	>30
154	 .TFA	<10	>30
155	 .TFA	<10	>30
156	 .TFA	<10	>30
157	 .TFA	<0,5	>30
158	 .TFA	<10	<30
159		<10	>30

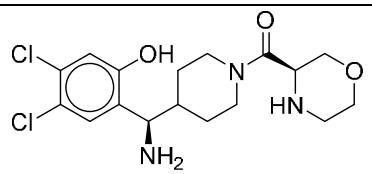
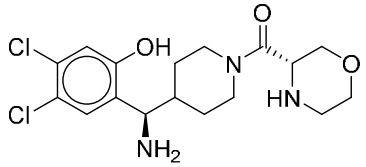
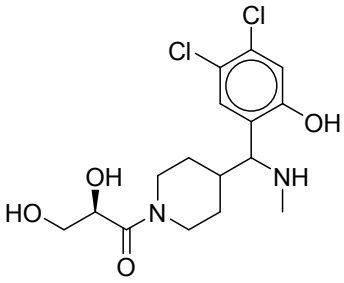
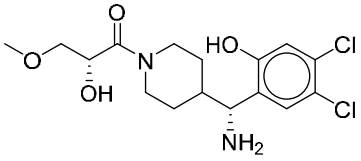
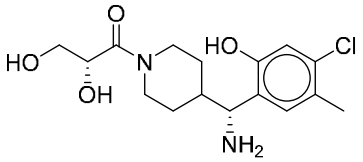
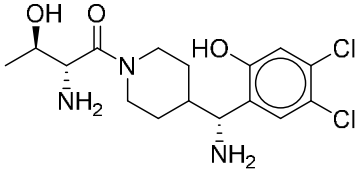
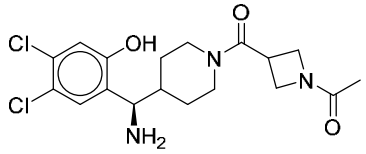
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
160	 .TFA	<10	<30
161		<10	<30
162	 .TFA	<0,5	>30
163		<10	>30
164	 .HCOOH	<10	>30
165	 .TFA	<0,5	>30
166	 .TFA	<10	>30
167		<0,5	>30

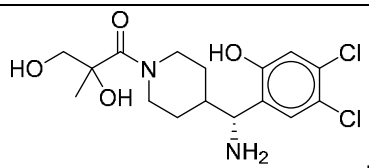
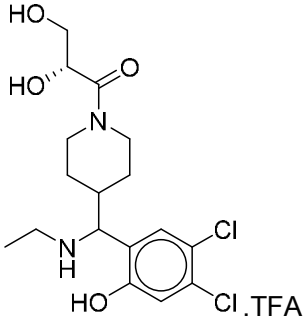
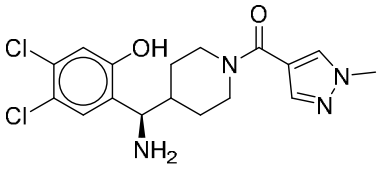
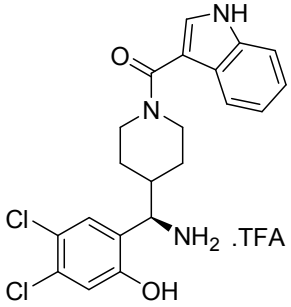
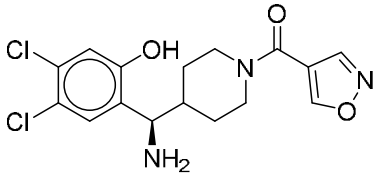
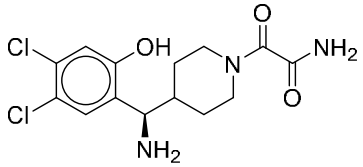
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
168	 .TFA	<0,5	>30
169	 .TFA	<10	<30
170	 .TFA	<10	<30
171		<0,5	>30
172	 .TFA	<10	>30
173	 ,2TFA	<0,5	>30
174	 ,2TFA	<10	>30

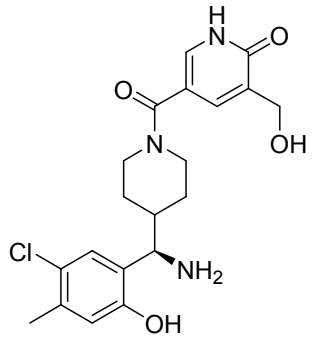
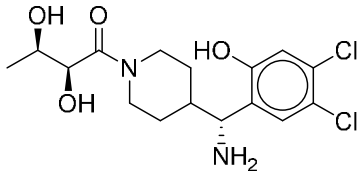
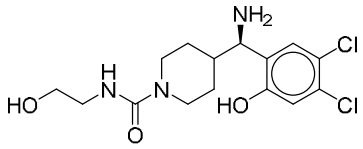
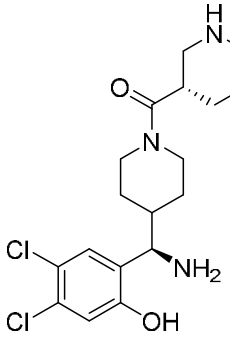
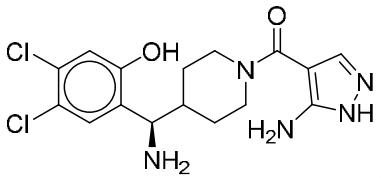
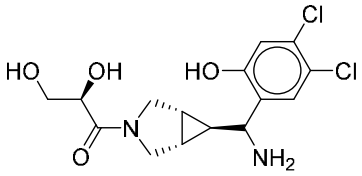
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
175	 ,2TFA	<0,5	>30
176	 .TFA	<10	>30
177		<10	<30
178	 sal de ácido fórmico	<0,5	>30
179		<0,5	<30
180	 .TFA	<0,5	>30

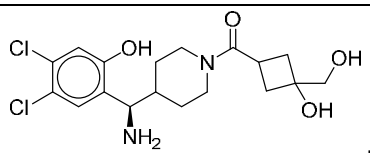
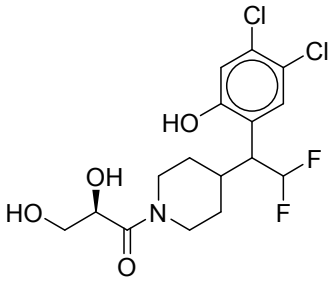
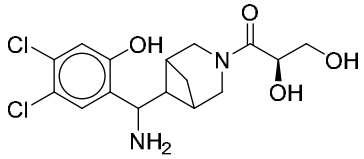
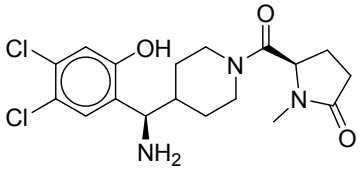
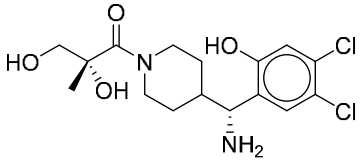
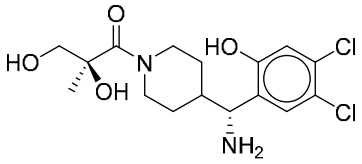
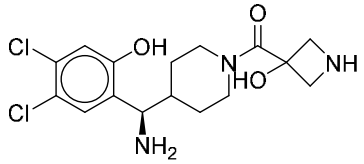
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
181	 .TFA	<0,5	>30
182	 .TFA	<10	*
183		<0,5	<30
184	 .TFA	<10	*
185	 .TFA	<10	>30
186		<0,5	>30

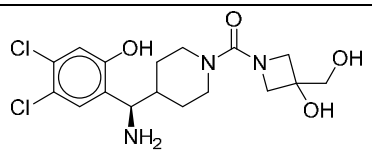
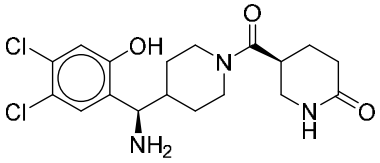
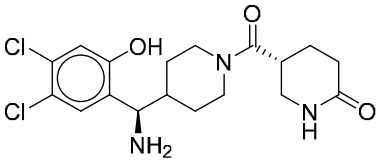
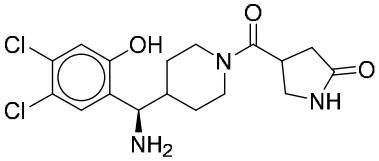
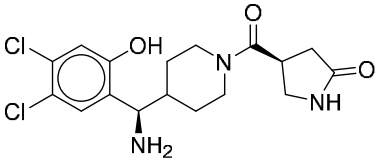
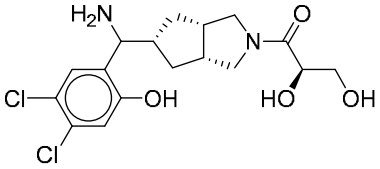
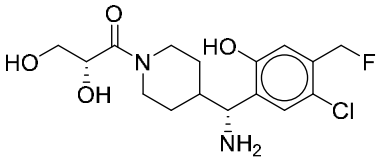
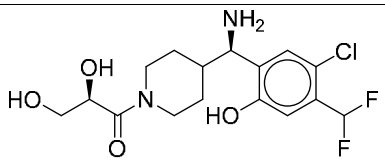
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
187	 .TFA	<10	*
188	 .TFA	<10	>30
189	 .TFA	<0,5	>30
190	 .TFA	<0,5	>30
191	 .TFA	<10	>30
192		<0,5	>30
193	 .TFA	<30	*

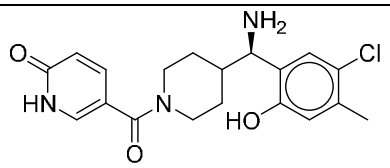
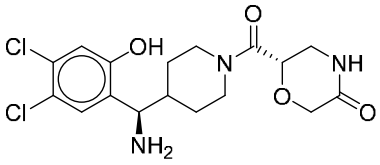
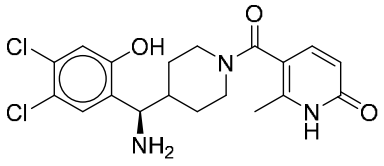
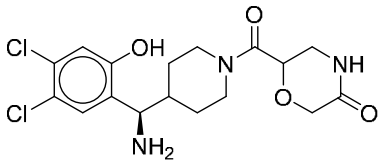
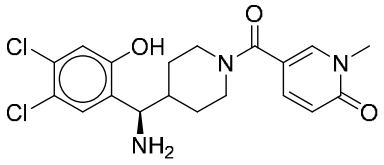
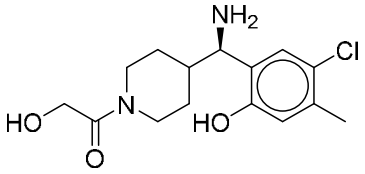
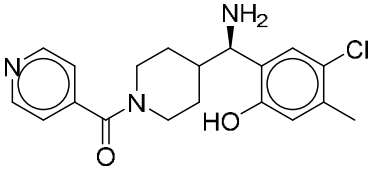
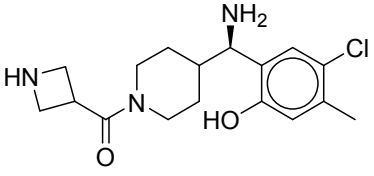
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
194		<0,5	>30
195		<0,5	>30
196	 .TFA	<10	>30
197	 .TFA	<10	>30
198		<10	>30
199	 .TFA	<0,5	>30
200		<10	>30

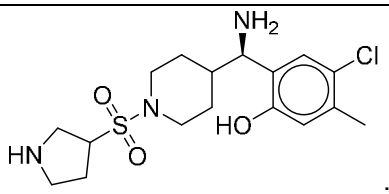
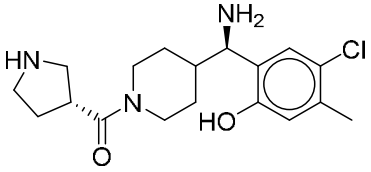
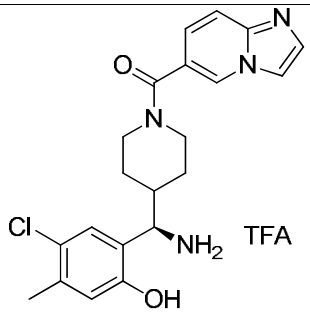
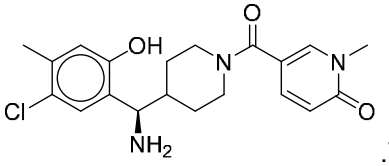
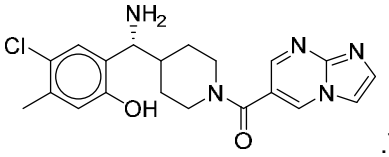
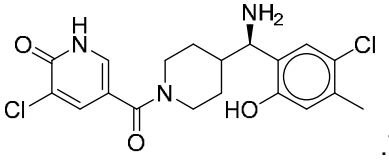
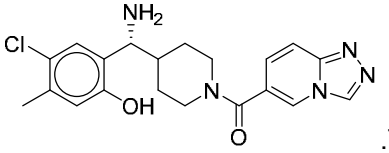
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
201	 .TFA	<10	>30
202	 .TFA	<30	*
203		<0,5	<30
204	 .TFA	<10	<30
205		<0,5	>30
206	 .TFA	<0,5	>30

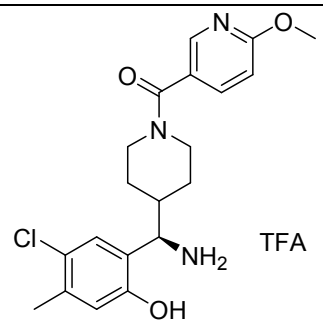
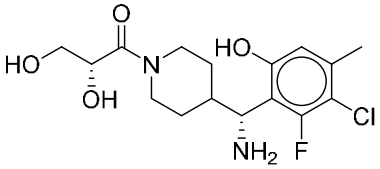
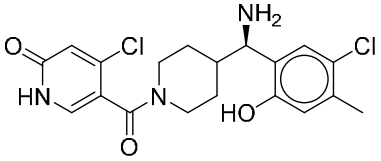
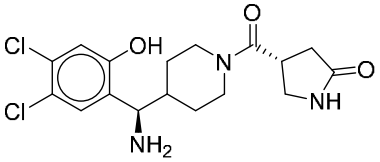
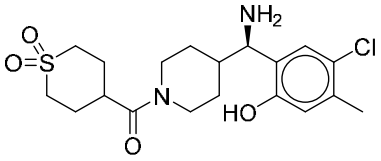
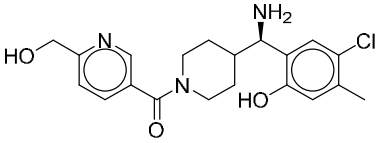
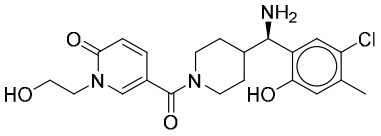
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
207		<0,5	>30
208	 .TFA	<0,5	>30
209	 .TFA	<0,5	>30
210		<0,5	>30
211	 .TFA	<0,5	>30
212		*	*

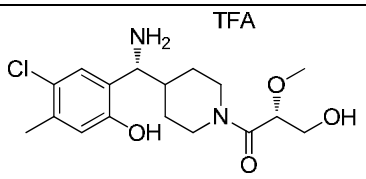
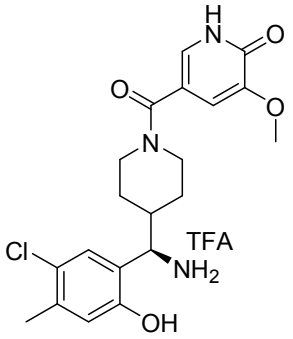
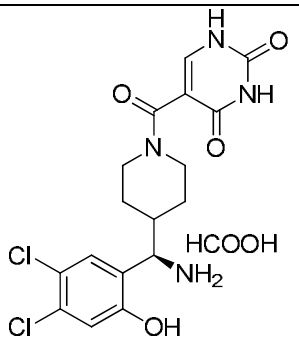
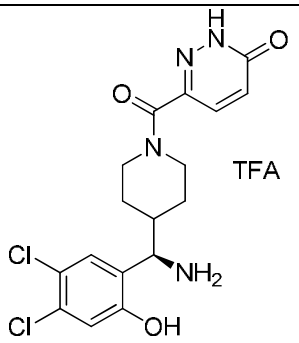
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
213	 .TFA	<0,5	>30
214		*	*
215	 .TFA	*	*
216		<10	>30
217		<10	>30
218		<10	>30
219	 .TFA	<0,5	>30

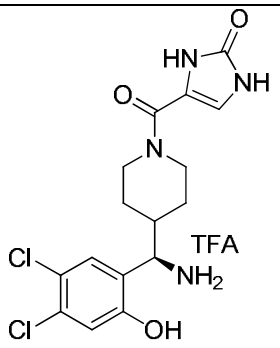
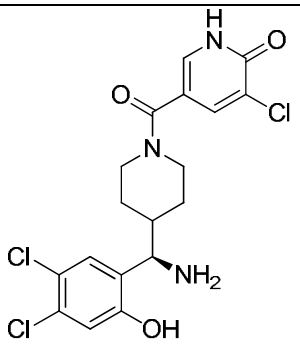
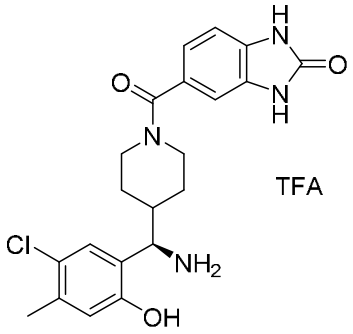
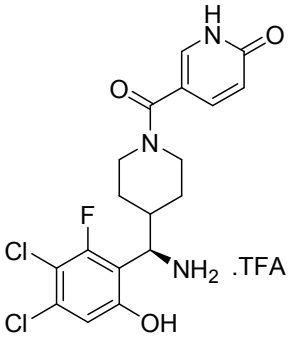
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
220		<0,5	>30
221		<0,5	>30
222		<0,5	>30
223	 .TFA	<0,5	>30
224	 .TFA	<0,5	>30
225		<10	*
226	 .TFA	<0,5	>30
227	 .TFA	<0,5	*

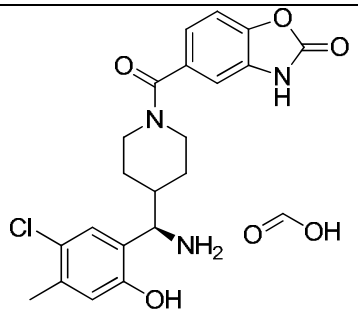
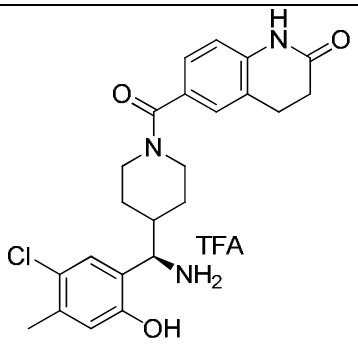
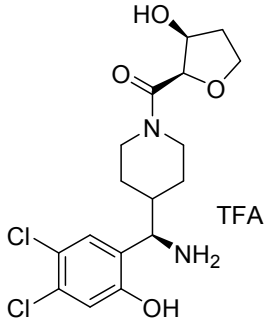
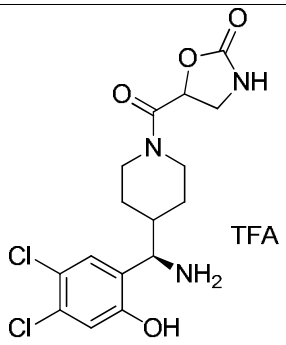
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
228		<0,5	>30
229	 .TFA	<10	*
230		<10	*
231		<0,5	>30
232		<0,5	>30
233	 .TFA	<0,5	>30
234	 .TFA	<0,5	*
235	 .TFA	<0,5	>30

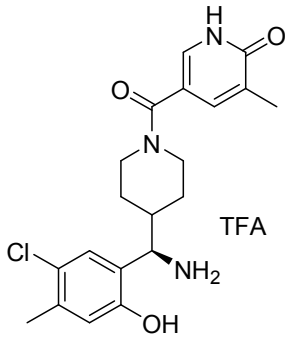
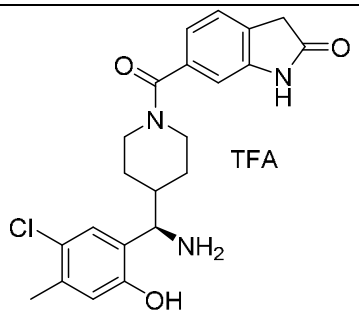
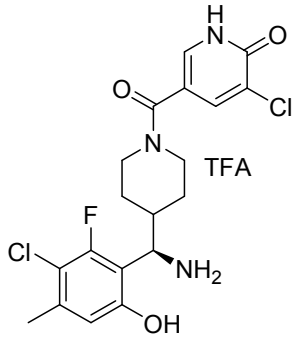
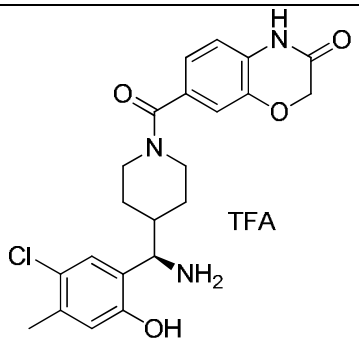
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
236	 .TFA	<0,5	>30
237	 .TFA	<0,5	>30
238	 TFA	<0,5	<30
239	 .TFA	<0,5	>30
240	 .TFA	<0,5	>30
241	 .TFA	<0,5	>30
242	 .TFA	<0,5	>30

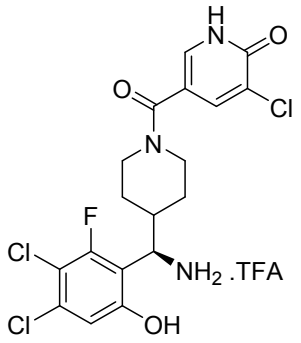
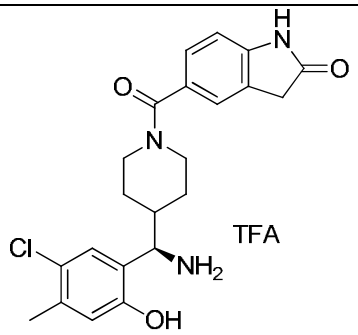
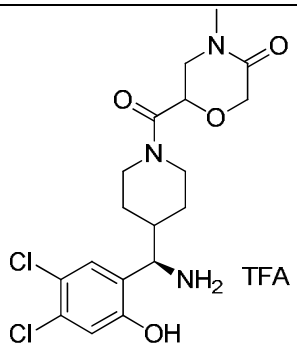
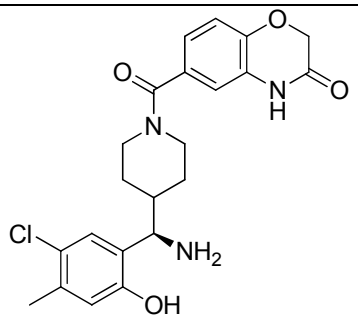
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
243	 TFA	<0,5	<30
244		<0,5	>30
245	 .TFA	<0,5	>30
246		<0,5	>30
247	 .TFA	<0,5	>30
248		<0,5	>30
249	 .TFA	<0,5	>30

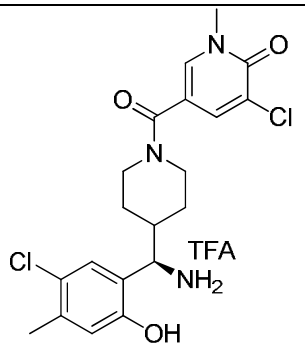
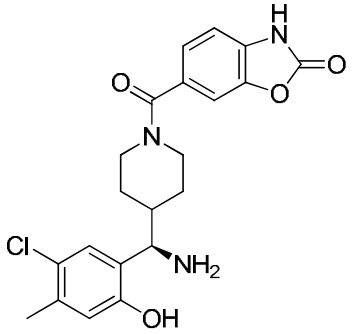
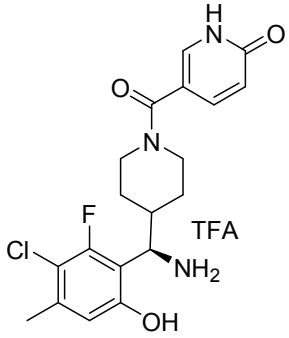
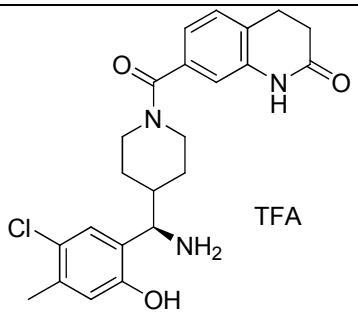
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
250		<0,5	*
251		<0,5	*
252		<0,5	*
253		<0,5	*

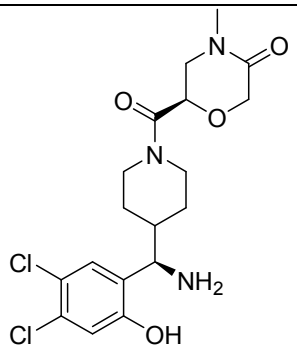
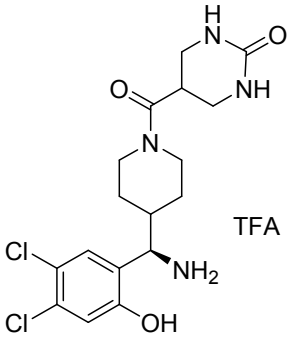
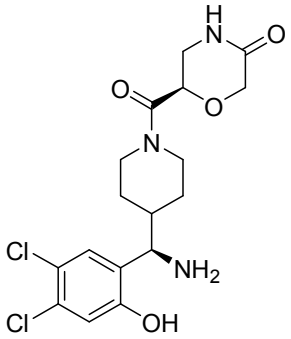
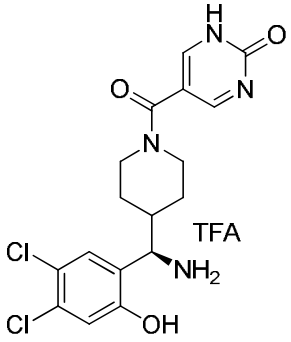
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
254		<0,5	*
255		<0,5	*
256		<0,5	*
257		<0,5	>30

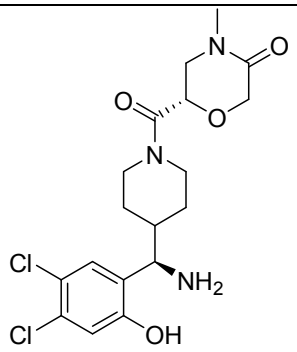
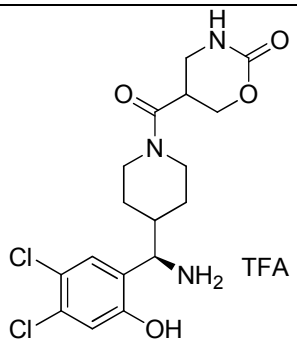
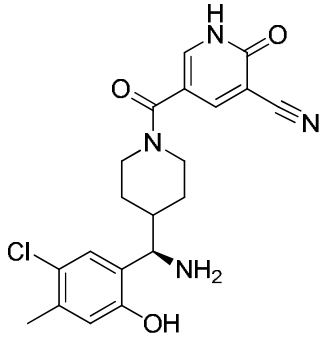
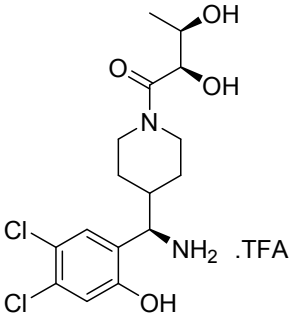
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
258		<0,5	*
259		<0,5	*
260		<0,5	>30
261		<0,5	*

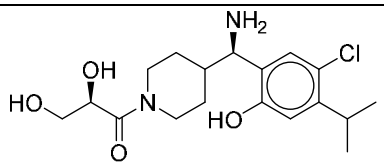
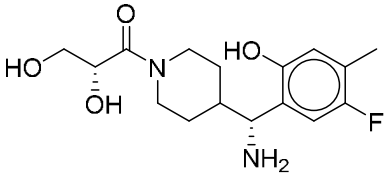
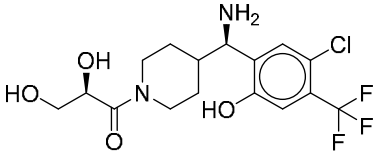
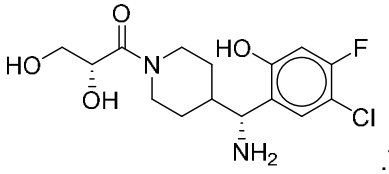
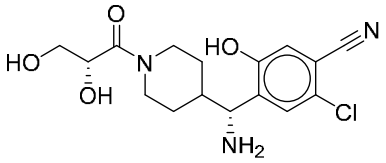
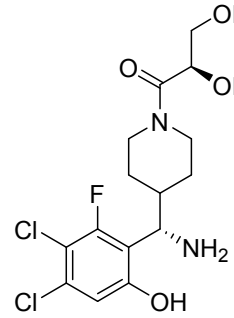
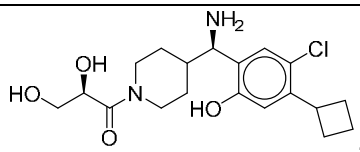
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
262		<0,5	>30
263		<0,5	*
264		<10	>30
265		<0,5	*

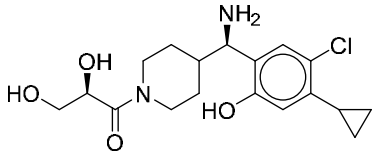
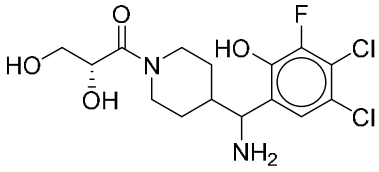
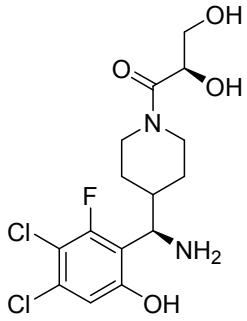
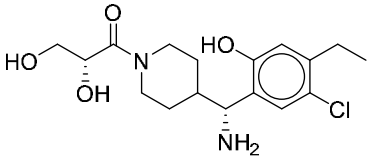
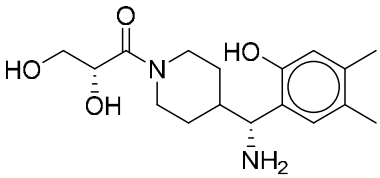
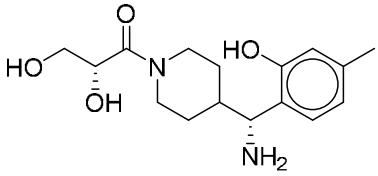
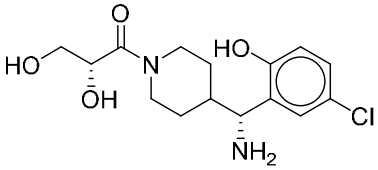
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
266		<0,5	*
267		<0,5	*
268		<0,5	*
269		<10	*

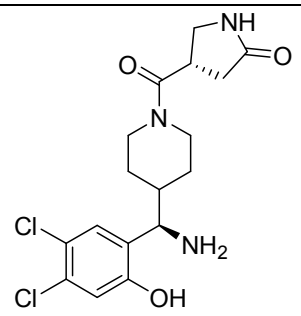
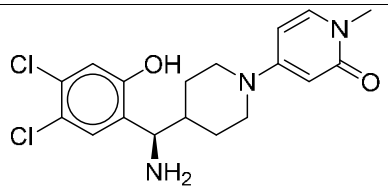
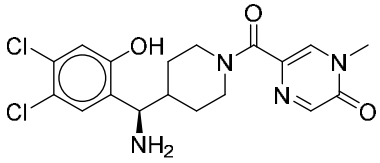
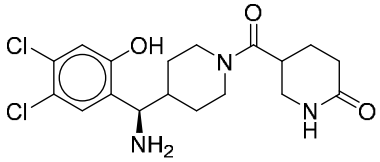
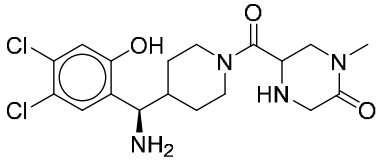
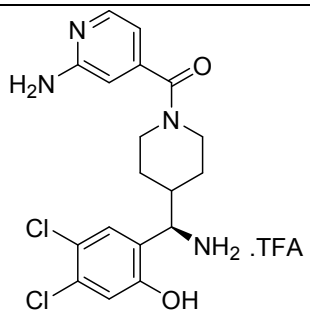
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
270		<0,5	*
271		<10	*
272		<0,5	>30
273		<10	*

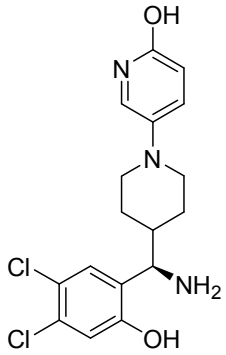
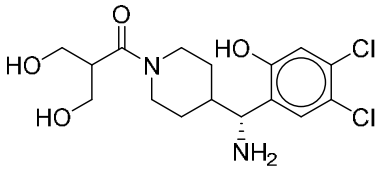
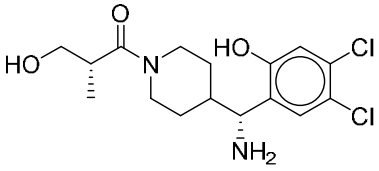
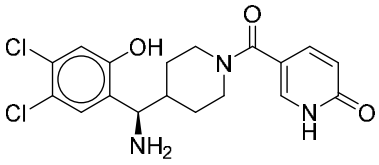
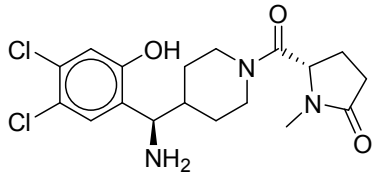
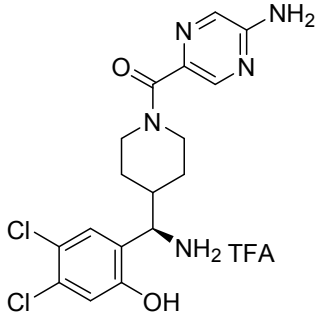
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
274		<0,5	*
275		<0,5	>30
276		<0,5	>30
277		<0,5	>30

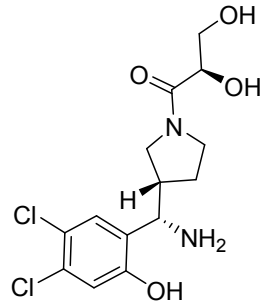
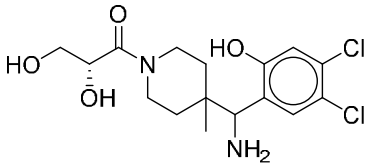
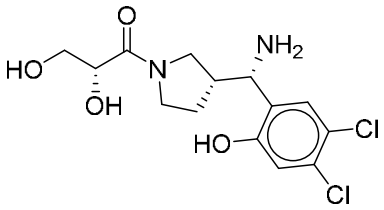
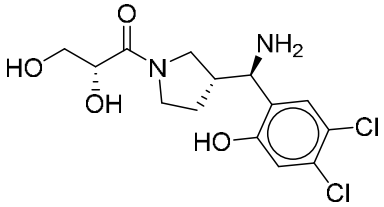
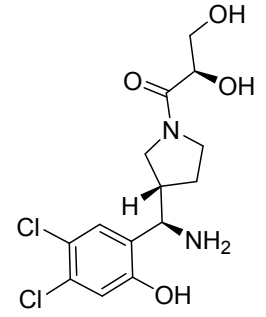
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
278		<10	*
279		<0,5	>30
280		<0,5	>30
281		<0,5	>30

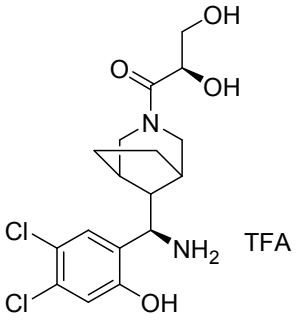
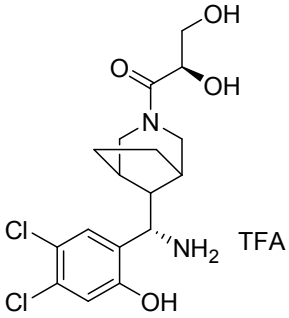
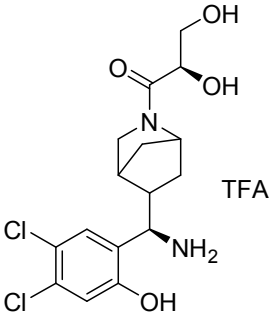
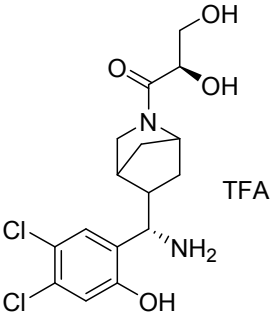
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
282		<30	*
283		<10	>30
284		<10	>30
285	 .TFA	<10	*
286	 .TFA	<10	*
287		<10	*
288	 .TFA	<30	*

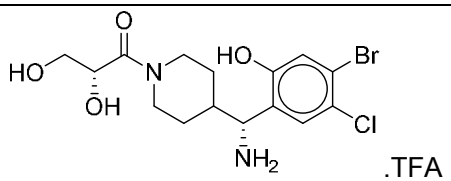
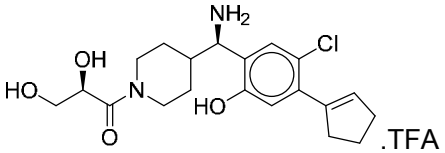
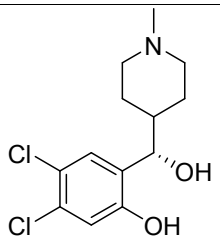
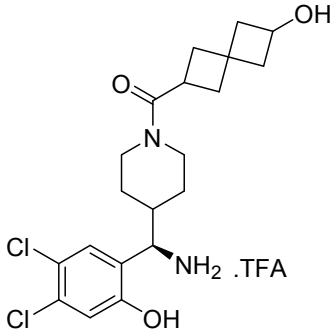
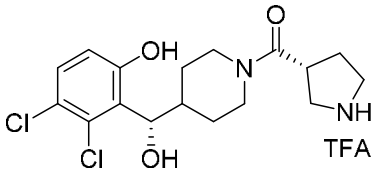
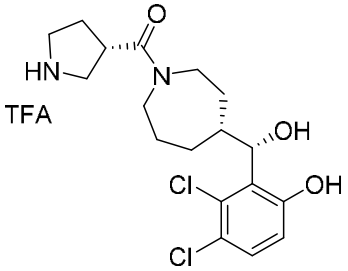
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
289		<0,5	>30
290	 .TFA	<10	*
291		<0,5	>30
292	 .TFA	<0,5	>30
293	 .TFA	<0,5	>30
294	 .TFA	<10	*
295		<10	*

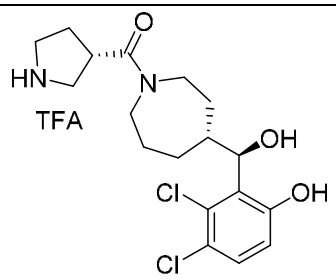
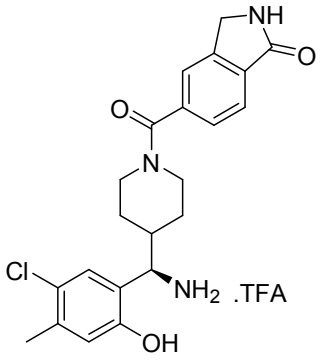
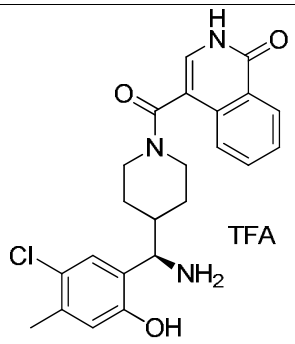
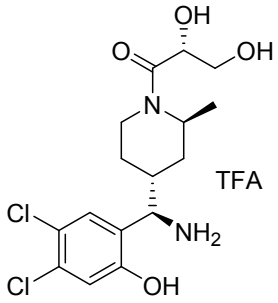
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
296		<0,5	>30
297		<0,5	<30
298	 .TFA	<0,5	<30
299	 .TFA	<0,5	>30
300	 .TFA	<0,5	>30
301	 .TFA	<0,5	>30

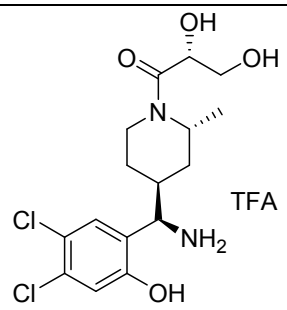
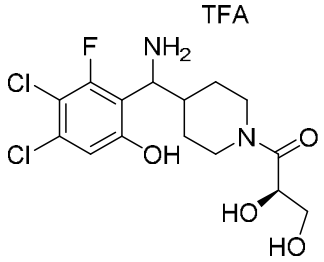
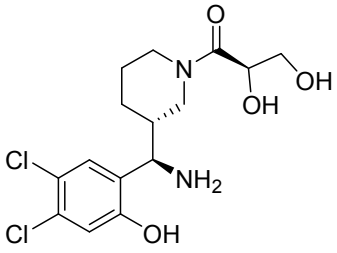
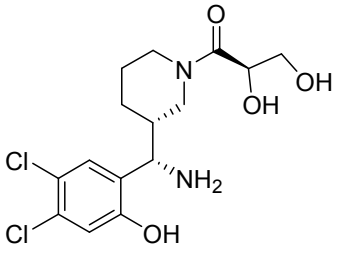
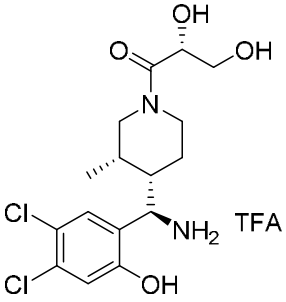
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
302		<10	>30
303	 .TFA	<0,5	>30
304		<0,5	>30
305	 .TFA	<0,5	>30
306	 .TFA	<0,5	>30
307		<10	*

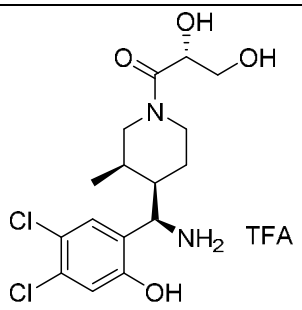
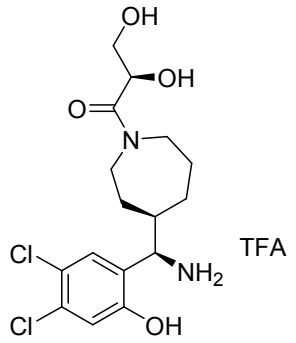
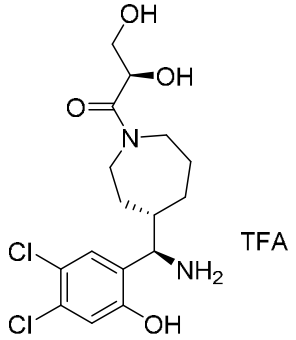
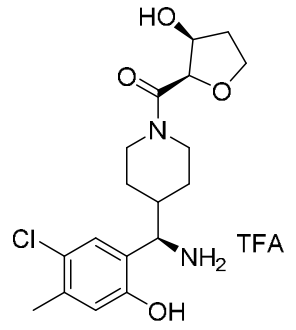
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
308		<10	*
309	 .TFA	<10	*
310		<10	*
311		<10	*
312		<10	*

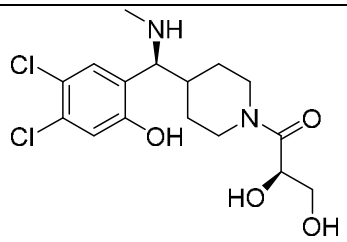
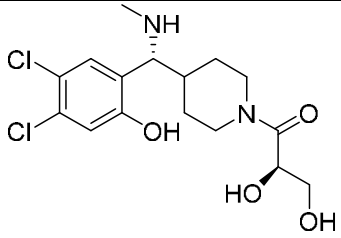
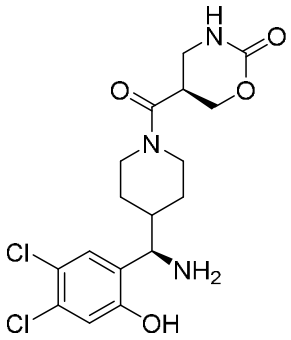
Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
313		<10	*
314		<30	*
315		<10	*
316		<10	*

Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
317	 .TFA	<0,5	>30
318	 .TFA	<30	*
319		<10	*
320	 .TFA	<10	<30
321	 TFA	<10	*
322	 TFA	<10	*

Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
323		<10	*
324		<0,5	>30
325		<0,5	*
326		<0,5	>30

Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
327		<10	>30
328		<0,5	>30
329		<10	*
330		>10	*
331		<0,5	>30

Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
332		<0,5	>30
333		<10	*
334		<10	*
335		<0,5	>30

Número de Compuesto	Estructura	Kv1.3_IC_{50} (μM)	hERG_IC_{50}(μM)
336		<10	*
337		<10	*
338		<0,5	>30

*No Probado.