

## INHIBIDORES DEL INFLAMASOMA NLRP3

### SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 63/164 780, presentada el 23 de marzo de 2021, y la solicitud provisional estadounidense n.º 63/219 538, presentada el 8 de julio de 2021, cuyo contenido completo se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

### 10 ANTECEDENTES

- La fragilidad del envejecimiento plantea un problema muy preocupante para la salud y el bienestar general de las personas y se caracteriza como un síndrome de desregulación fisiológica multisistémica. La fragilidad del envejecimiento es un síndrome geriátrico  
15 caracterizado por debilidad, baja actividad física, rendimiento motor lento, agotamiento y pérdida de peso involuntaria (Yao, X. et al., *Clinics in Geriatric Medicine* 27(1): 79-87 (2011)). Además, hay muchos estudios que muestran una correlación directa entre la fragilidad del envejecimiento y la inflamación (Hubbard, R. E., et al., *Biogerontology* 11(5):635-641 (2010)). La inmunosenescencia se caracteriza por un estado inflamatorio sistémico crónico de grado  
20 bajo conocido como «envejecimiento inflamatorio» (Franceschi, C. et al., *Annals of the New York Academy of Sciences* 908:244-254 (2000)). Este estado inflamatorio realzado o la inflamación crónica que se encuentra en el envejecimiento y la fragilidad del envejecimiento conducen a una desregulación inmunitaria y una remodelación compleja de la inmunidad tanto innata como adaptativa.
- 25 La inhibición del inflamasoma NLRP3, un complejo proteico oligomérico que incluye ASC y caspasa-1, interviene en la inflamación en una gran cantidad de modelos preclínicos (Schwaid, A. G., *J. Med. Chem.* **2021**, 64(1), 101-122). Al mismo tiempo, el inflamasoma NLRP3 forma parte de una vía proinflamatoria más amplia, cuya modulación también se está explorando. NLRP3 es una proteína sensora de inflamasoma que ha sido bien estudiada en varios  
30 contextos de enfermedades. Muchas indicaciones diferentes están asociadas al inflamasoma NLRP3, incluidas las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, el síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS, por su sigla en inglés), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por su sigla en inglés), la gota, la enfermedad de las arterias coronarias, la enfermedad de

Crohn, la osteoartritis, la artritis reumatoide, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, los trastornos intestinales, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por su sigla en inglés), la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por su sigla en inglés), el cáncer y las enfermedades dermatológicas.

- 5 También se ha demostrado que la inflamación, así como la activación del inflamasoma NLRP3, producen la pérdida de la audición (Nakanishi, H., et al., *Frontiers in Neurology*, **2020**, *11*, 1-7; Nakanishi, H., et al., *PNAS*, **2017**, E7766-E7775). La pérdida de audición relacionada con la inflamación puede depender de la edad (Fischer, N., et al., *Gerontology*, **2019**, 1-7), ser inducida por el ruido (Le Prell, C. G., et al. *Current Opinion in Physiology*, **2020**, *18*, 32-36), y
- 10 el resultado de una infección viral tal como el virus del Zika y el coronavirus (Yee, K. T., et al., *Hearing Research*, **2020**, 395, 1-15).

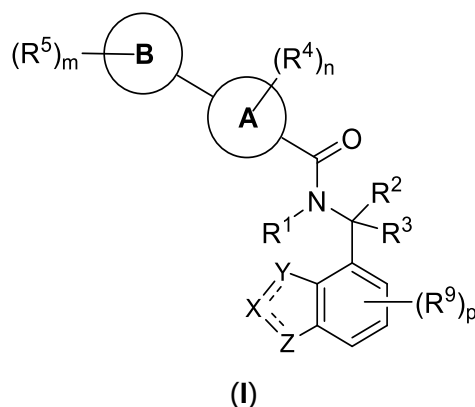
Por lo tanto, el inflamasoma NLRP3 es un objetivo farmacológico auspicioso. La amplitud de las indicaciones en las que está involucrado habla de la necesidad de tratamientos que se dirijan al inflamasoma NLRP3.

15

## COMPENDIO

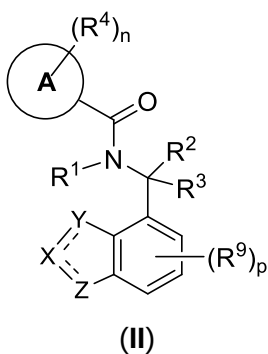
- Aquí se proporcionan compuestos que inhiben el inflamasoma NLRP3. Como tales, estos compuestos son útiles en el tratamiento de una variedad de indicaciones, que incluyen el
- 20 envejecimiento inflamatorio y la inflamación.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula I:



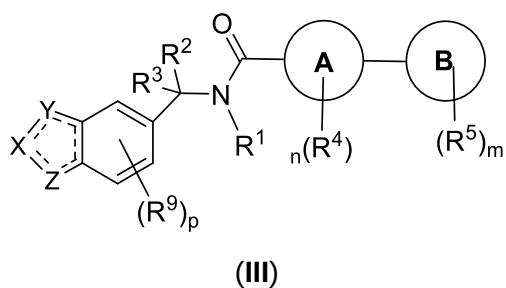
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 25 En una modalidad, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

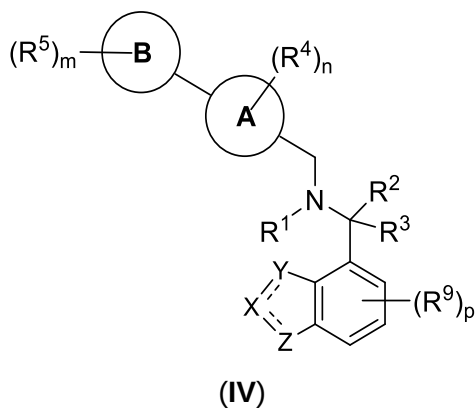
En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula III:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

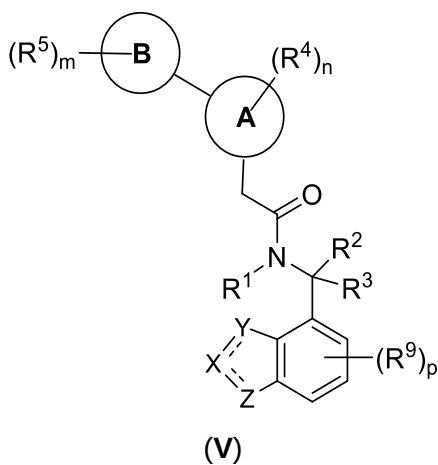
En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula IV:



10

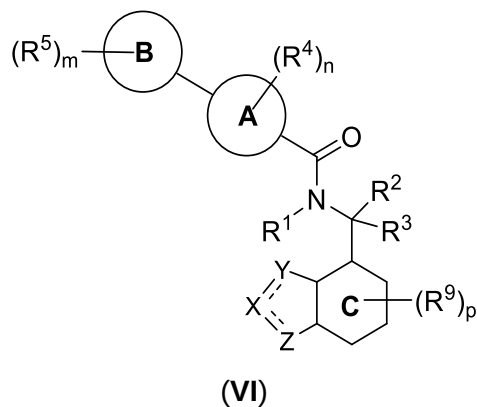
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En incluso otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula V:



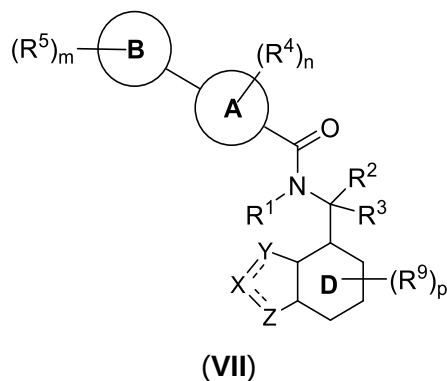
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula VI:



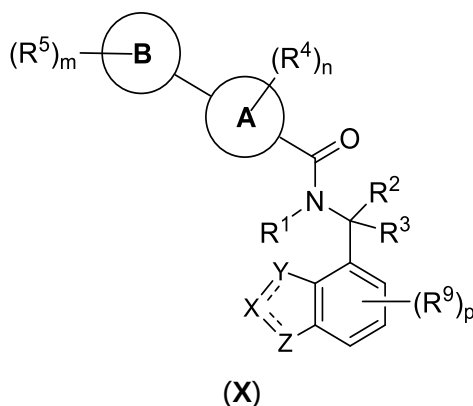
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula X:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de inhibición del inflammasoma NLRP3 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

Aquí se proporcionan compuestos que inhiben el inflammasoma NLRP3. Como tales, estos compuestos, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, son útiles en el tratamiento de una variedad de indicaciones, incluido el envejecimiento inflamatorio. Inflamación y otras enfermedades relacionadas con la edad.

### Definiciones

A continuación, se darán las definiciones de diversos términos utilizados para describir los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento. Estas definiciones se aplican a los términos que se utilizan a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que haya limitaciones en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen por lo general el mismo significado que entiende comúnmente la persona experta en la técnica. Por lo general, la nomenclatura utilizada en el presente

documento y los procedimientos de laboratorio en cultivo celular, genética molecular, química orgánica y química de péptidos son muy conocidos y se emplean comúnmente en la técnica. Tal como se usan en el presente documento, los artículos «un» y «una» se usan para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos a uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, «un elemento» significa un elemento o más de un elemento. Asimismo, el uso de la expresión «que incluye/n», así como también otras formas, tales como «incluir», «incluye/n» e «incluido/a», no es taxativo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión «alrededor de» será entendida por las personas expertas en la técnica y variará en cierta medida según el contexto en el que se use. Tal como se usa en el presente documento cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad, una duración y similares, se pretende que la expresión «alrededor de» abarque variaciones de  $\pm 20\%$  o  $\pm 10\%$ , lo cual incluye  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$  y  $\pm 0,1\%$  con respecto al valor especificado, ya que esas variaciones son adecuadas para realizar los métodos descritos.

El término «administración» o similar, tal como se usa en el presente documento, hace referencia a proporcionar un agente terapéutico a un sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un agente terapéutico en la técnica que incluyen, de modo no taxativo, la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término «tratar», «tratado/a», «que trata/n» o «tratamiento» incluye la disminución o el alivio de al menos un síntoma asociado al estado, al trastorno o a la enfermedad en tratamiento o provocado por estos. En determinadas modalidades, el tratamiento comprende aliviar o prevenir los síntomas de trastornos relacionados con la edad y el envejecimiento inflamatorio. Tal como se usa en el presente documento, la expresión «poner en contacto» hace referencia a la asociación de las fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, «poner en contacto» a una célula con un compuesto incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, sujeto o paciente, tal como un ser humano, así como, por ejemplo, introducir un compuesto en una muestra que contiene una preparación purificada que contiene la célula.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término «célula» haga referencia a una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un

mamífero.

Tal como se usa en el presente documento, el término «prevenir» o «prevención» significa la ausencia de desarrollo de un trastorno o una enfermedad si estos no habían tenido lugar previamente, o ningún desarrollo de trastorno o enfermedad adicional si ya había habido desarrollo de trastorno o enfermedad. También se considera la capacidad de uno para prevenir parte o la totalidad de los síntomas asociados al trastorno o a la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, el término «paciente», «individuo» o «sujeto» hace referencia a un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y marinos. Preferiblemente, el paciente, sujeto o individuo es un ser humano.

Tal como se usan en el presente documento, las expresiones «cantidad eficaz», «cantidad con eficacia farmacéutica» y «cantidad con eficacia terapéutica» hacen referencia a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad terapéutica adecuada en cualquier caso individual puede ser determinada por la persona experta en la técnica mediante experimentos habituales.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión «farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar efectos biológicos no convenientes o interactuar de manera nociva con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» hace referencia a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto original se modifica mediante la conversión de una fracción de base o ácido existente en su forma de sal.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Por lo general, esas sales pueden prepararse al

hacer reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La expresión «sal farmacéuticamente aceptable» no se limita a una sal mono o 1:1. Por ejemplo, «sal farmacéuticamente aceptable» también incluye sales bis, tales como una sal de bis-clorhidrato. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), que en ambos casos se incorporan en su totalidad al presente documento mediante referencia, se encuentran listas de sales adecuadas.

- 10 Tal como se usan en el presente documento, las expresiones «composición» o «composición farmacéutica» hacen referencia a una mezcla de al menos un compuesto útil dentro de la descripción con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen múltiples procedimientos de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, de modo no
- 15 taxativo, la administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

- Tal como se usa en el presente documento, la expresión «vehículo farmacéuticamente aceptable» significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión,
- 20 diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material encapsulante, involucrados en llevar o transportar un compuesto útil dentro de la descripción al paciente o dentro de este, de forma tal que pueda realizar su función prevista. Normalmente, esas construcciones se llevan o transportan desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano, u otra parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los demás
- 25 ingredientes de la formulación, incluido el compuesto útil dentro de la descripción, y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo;
- 30 malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales

como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de amortiguación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de amortiguación de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Tal como se usa en el presente documento, «vehículo farmacéuticamente aceptable» también incluye todos y cada uno de los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes de retraso de la absorción, y similares, que son compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la presente descripción, y son fisiológicamente aceptables para el paciente. También se pueden incorporar a las composiciones compuestos activos complementarios. El «vehículo farmacéuticamente aceptable» puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito en el presente documento. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que se incorpora al presente documento mediante referencia.

Tal como se usa en el presente documento, el «envejecimiento inflamatorio» se define como una inflamación estéril crónica asociada a numerosas enfermedades relacionadas con la edad.

Tal como se usa en el presente documento, «trastorno relacionado con la edad» hace referencia a trastornos asociados al proceso de envejecimiento. Dicho de otro modo, los trastornos relacionados con la edad son enfermedades asociadas a los ancianos. Los ejemplos no taxativos de enfermedades relacionadas con la edad incluyen la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la artritis, las cataratas, la osteoporosis, la diabetes tipo 2, la hipertensión y la enfermedad de Alzheimer. La incidencia de todas estas enfermedades aumenta exponencialmente con la edad.

Tal como se usa en el presente documento, el término «alquilo», por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene la cantidad de átomos de carbono indicada (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa un alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono) e incluye cadenas rectas y ramificadas. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo, neopentilo y hexilo. Otros ejemplos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo y n-hexilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término «haloalquilo» hace referencia a un

grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, sustituido con uno o más sustituyentes halo, donde alquilo y halo son tal como se definen en el presente documento. «Haloalquilo» incluye, a modo de ejemplo, clorometilo, trifluorometilo, bromoetilo, clorofluoroetilo, y similares.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término «halo» o «halógeno», solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor o cloro.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término «cicloalquilo» significa un sistema carbocíclico no aromático que está totalmente saturado que tiene 1, 2 o 3 anillos, donde esos anillos pueden estar fusionados. El término «fusionado» significa que un segundo anillo está presente (es decir, unido o formado) al tener dos átomos adyacentes en común (es decir, compartidos) con el primer anillo. El cicloalquilo también incluye estructuras bicíclicas que pueden tener un puente o ser de naturaleza espirocíclica, donde cada anillo individual dentro del biciclo varía entre 3-8 átomos. El término «cicloalquilo» incluye, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, espiro[3.3]heptanilo y  
15 biciclo[1.1.1]pentilo. En una modalidad, «cicloalquilo» hace referencia al cicloalquilo C<sub>3-10</sub>. En otra modalidad, «cicloalquilo» hace referencia al cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, el término «heterociclilo» o «heterocicloalquilo» significa un sistema carbocíclico no aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre N, O y S y con 1, 2 o 3 anillos donde esos  
20 anillos pueden estar fusionados, donde «fusionado/s» tiene el significado de la definición proporcionada anteriormente. El heterociclilo también incluye estructuras bicíclicas que pueden tener un puente o ser de naturaleza espirocíclica, donde cada anillo individual dentro del biciclo varía entre 3-8 átomos y contiene 0, 1 o 2 átomos de N, O o S. El término «heterociclilo» incluye ésteres cíclicos (es decir, lactonas) y amidas cíclicas (es decir, lactamas) y también incluye específicamente, de modo no taxativo, epoxidilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo (es decir, oxanilo), piranilo, dioxanilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,3-oxazinano, 1,3-tiazinilo, 2-azabicyclo[2.1.1]hexanilo, 5-azabicyclo[2.1.1]-hexanilo, 6-azabicyclo[3.1.1] heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo,  
30 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-

oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxaespiro[3.5]nonanilo, 3-oxaespiro[5.3]nonanilo y 8-oxabicyclo[3.2.1]octanilo. En una modalidad, «heterocicloalquilo» hace referencia a heterocicloalquilo de 3-10 miembros. En otra modalidad, «heterocicloalquilo» hace referencia a heterocicloalquilo de 4-10 miembros. En otra

5 modalidad, «heterocicloalquilo» hace referencia a heterocicloalquilo de 3-6 miembros.

Tal como se usa en el presente documento, el término «aromático» hace referencia a un carbociclo o heterociclo con uno o más anillos poliinsaturados y con carácter aromático, es decir, con  $(4n + 2)$  electrones  $\pi$  (pi) deslocalizados, donde n es un número entero.

Tal como se usa en el presente documento, el término «arilo» significa un sistema carbocíclico aromático que contiene 1, 2 o 3 anillos, donde esos anillos pueden estar fusionados, donde

10 «fusionado/s» tiene el significado de la definición proporcionada anteriormente. Si los anillos están fusionados, uno de los anillos debe estar totalmente insaturado y los anillos fusionados pueden estar totalmente saturados, parcialmente insaturados o totalmente insaturados. El término «arilo» incluye, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, indanilo y 1,2,3,4-

15 tetrahidronaftalenilo. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de seis a diez átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de seis a dieciséis átomos de carbono. En una modalidad, el grupo arilo tiene de seis a diez átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, el término «heteroarilo» significa un sistema

20 carbocíclico aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre N, O y S y con 1, 2 o 3 anillos donde esos anillos pueden estar fusionados, donde «fusionado/s» tiene el significado de la definición proporcionada anteriormente. El término «heteroarilo» incluye, de modo no taxativo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo,

25 tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta-[c]piridinilo, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazolilo, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-b][1.2.4]triazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-

30 [1.2.4]triazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazolilo. En una modalidad, «heteroarilo» es heteroarilo de 5-10 miembros. En otra modalidad, «heteroarilo» es heteroarilo de 5-6 miembros.

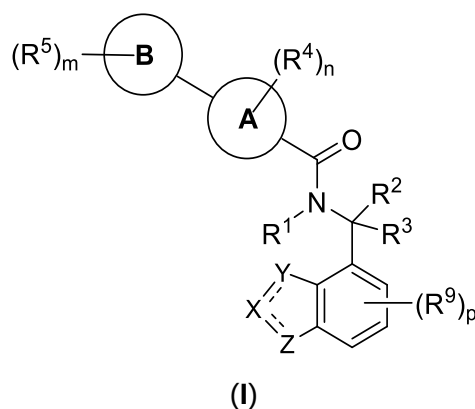
Se ha de entender que si una fracción de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo puede

enlazarse o unirse de otro modo a una fracción designada a través de diferentes átomos anulares (es decir, se muestra o describe sin la denotación de un punto específico de unión), se pretende incluir todos los posibles puntos de unión, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término «piridinilo» significa 2-, 3- o 4-piridinilo, el término «tienilo» significa 2- o 3-tienilo, etc.

### Compuestos

En el presente documento se proporcionan compuestos que son inhibidores del inflamasoma NLRP3 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios, lo cual incluye el cáncer y otras enfermedades de proliferación.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde

== es un enlace doble opcional;

X es CH o N;

Y y Z se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en NH, NR<sup>9</sup>, O, S, N, CH y CR<sup>9</sup>;

el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-10</sub> y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, el Anillo B está ausente y m es 0;

R<sup>1</sup> se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el alquilo y el cicloalquilo en cada caso están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que

consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

5            cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros,  
10        cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

15            de manera alternativa, dos R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en  
20        alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-heteroarilo de 5-10 miembros, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CN, COR<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

25            cada R<sup>8</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

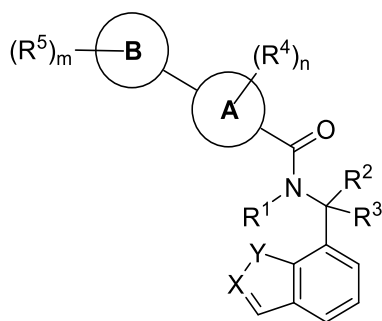
m es 0, 1, 2 o 3;

30            n es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad de la Fórmula I, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C<sub>4-10</sub>.

En una modalidad, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

5 donde

X es CH o N;

Y es NH, O o S;

el Anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

10 el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

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

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son en cada caso de manera independiente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

15 cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

20 cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

m es 1, 2 o 3; y

n es 0, 1, 2 o 3.

25 En otra modalidad, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina y pirazina. En aun otra modalidad, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, piridina, piridazina, pirimidina, imidazol, pirazol y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

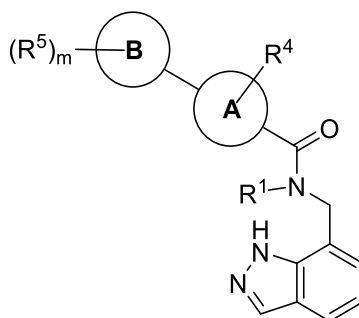
En una modalidad, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, junto con el Anillo A, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en dihidrobenzofurano,

benzofurano, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzodioxina, indazol e indol, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres  $R^7$ .

En incluso otra modalidad,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ , opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .

- 5 En una modalidad, Y es NH, X es N y Z es CH. En otra modalidad, Y es NH, X es CH y Z es CH. En aun otra modalidad, Y es CH, X es N y Z es NH. En incluso otra modalidad, Y es CH, X es CH y Z es N.

En una modalidad, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula Ib:

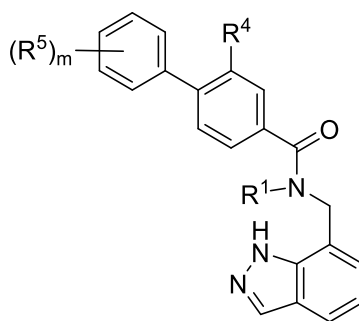


10

(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula Ic:

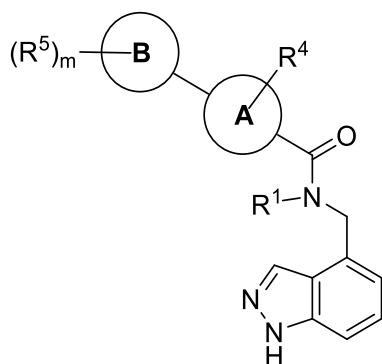


(Ic)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula Id:



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En incluso otra modalidad,  $R^4$  es Oalquilo  $C_{1-6}$ .

- 5 En una modalidad,  $R^5$  se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NH_2$ , CN,  $CONH_2$ ,  $CONH(\text{alquilo } C_{1-6})$  y  $SO_2NH_2$ .

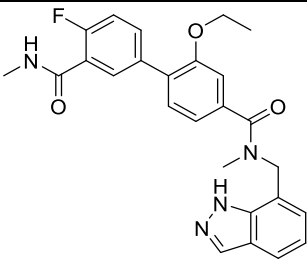
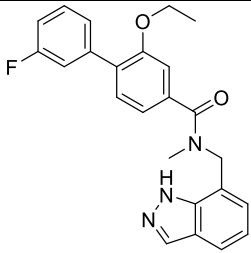
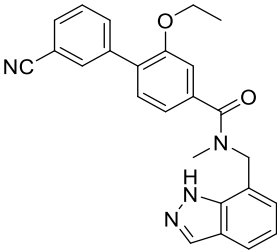
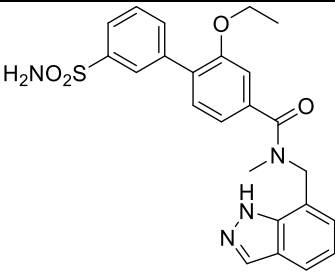
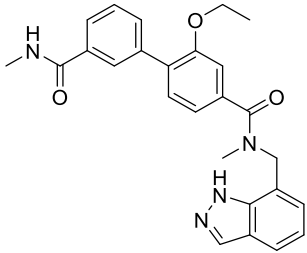
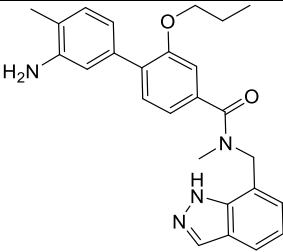
En otra modalidad, el Anillo B no está ausente.

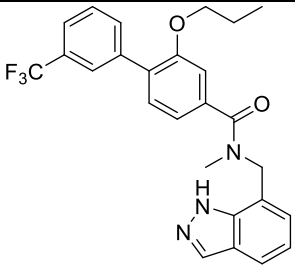
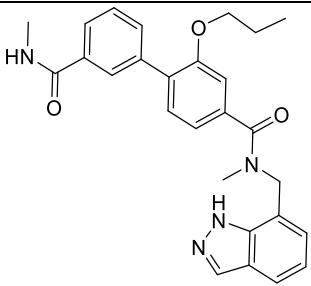
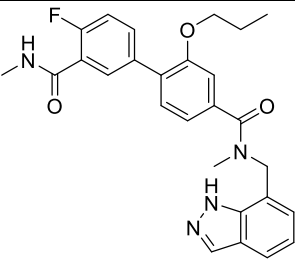
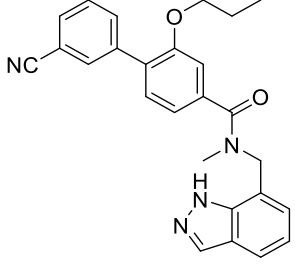
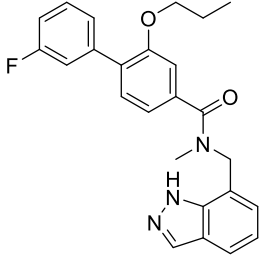
En una modalidad, m es 1 y n es 1. En otra modalidad, m es 0 y n es 0. En otra modalidad, m es 1 y n es 0. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

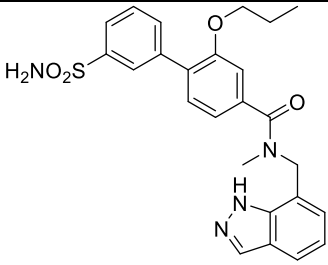
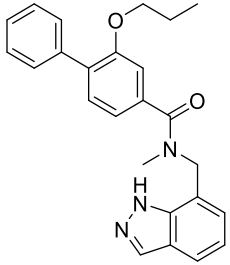
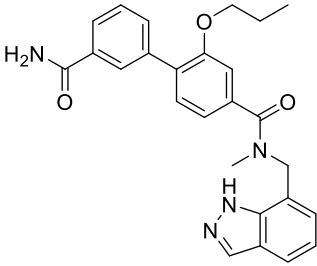
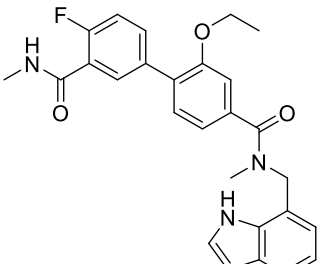
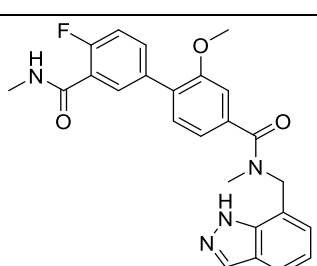
- 10 En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula I se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 1.

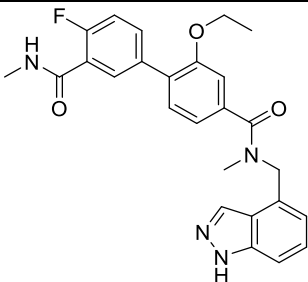
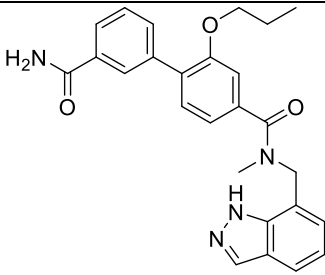
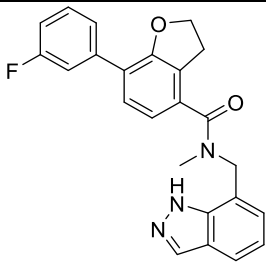
**Tabla 1.**

| Estructura | N.º |
|------------|-----|
|            | 001 |
|            | 002 |

|                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)C(=O)N(C)C)N3Cc4ccccc4n3</chem>     | 003 |
|  <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)C(=O)c3ccccc3F)N3Cc4ccccc4n3</chem> | 004 |
|  <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)C#N)N3Cc4ccccc4n3</chem>           | 005 |
|  <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)S(=O)(=O)N)N3Cc4ccccc4n3</chem>   | 006 |
|  <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)C(=O)N(C)C)N3Cc4ccccc4n3</chem>   | 007 |
|  <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)C(=O)N)N3Cc4ccccc4n3</chem>       | 008 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 009 |
|    | 010 |
|   | 011 |
|  | 012 |
|  | 013 |

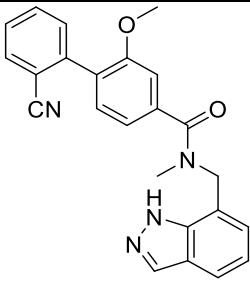
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 014 |
|    | 017 |
|   | 018 |
|  | 019 |
|  | 020 |

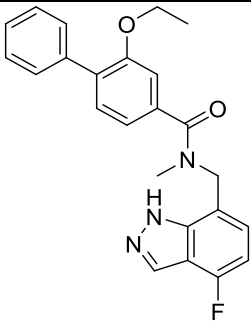
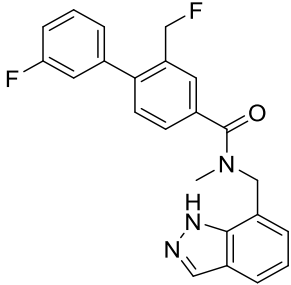
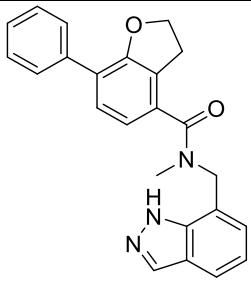
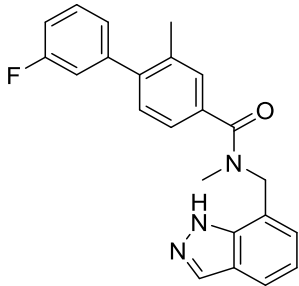
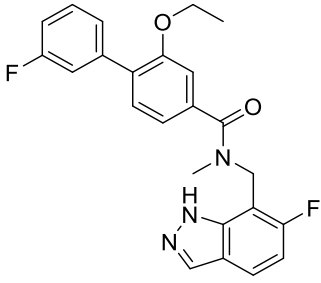
|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|   | 021 |
|   | 022 |
|  | 023 |

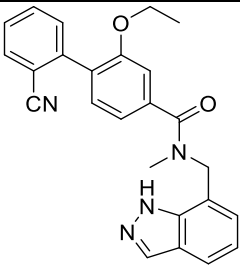
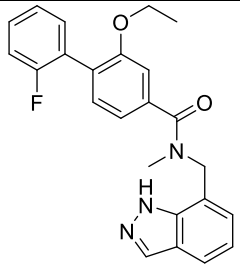
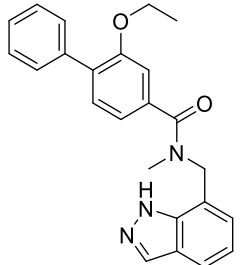
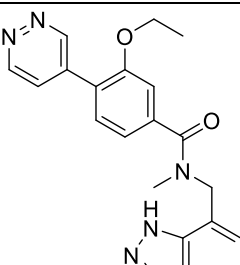
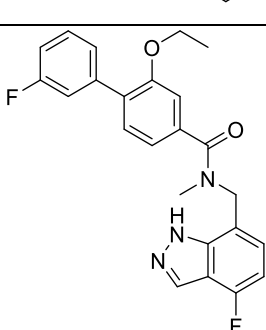
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

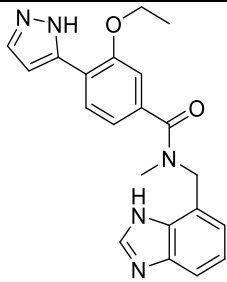
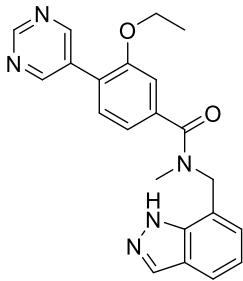
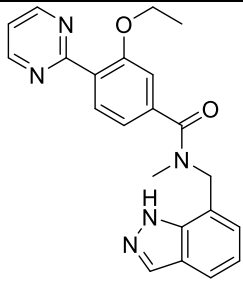
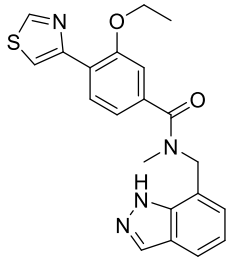
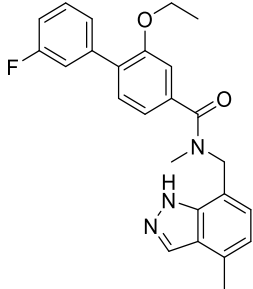
En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula I se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 2.

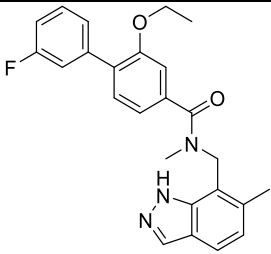
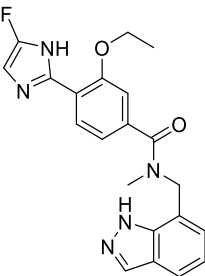
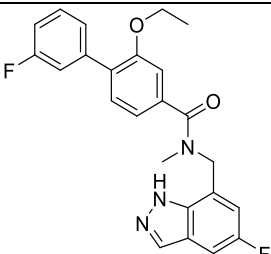
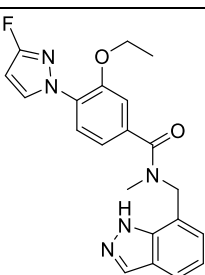
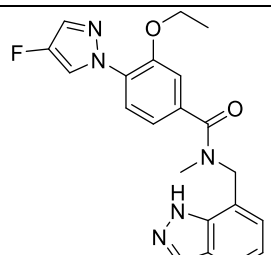
**Tabla 2.**

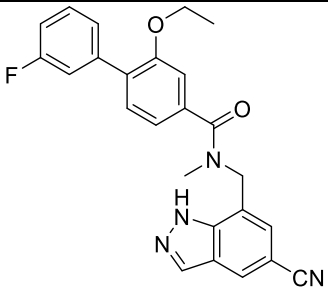
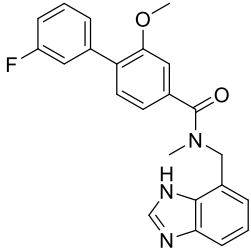
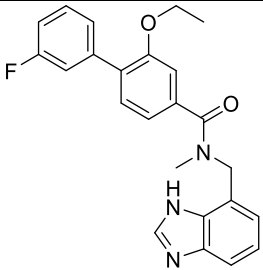
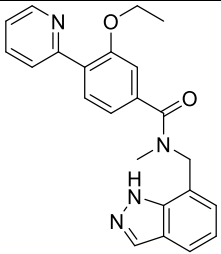
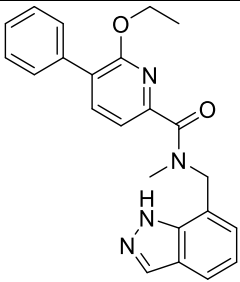
| Estructura                                                                          | N.º |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 028 |

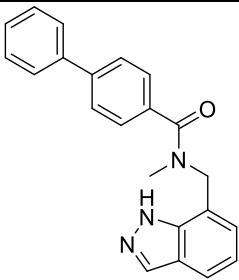
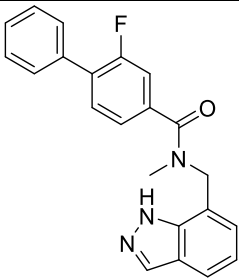
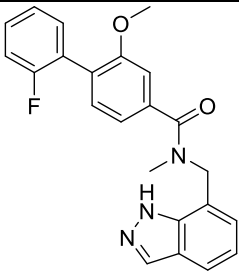
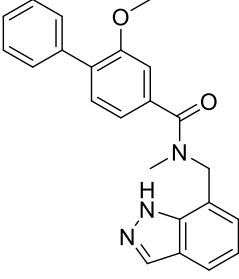
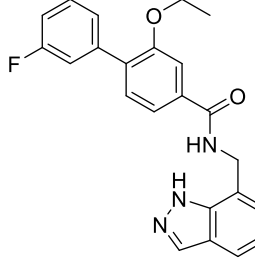
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 029 |
|    | 030 |
|   | 031 |
|  | 032 |
|  | 033 |

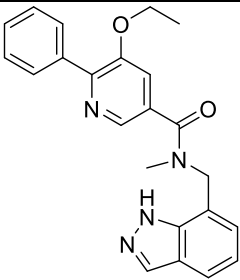
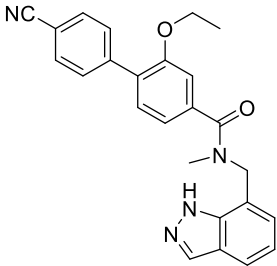
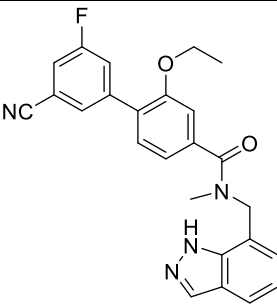
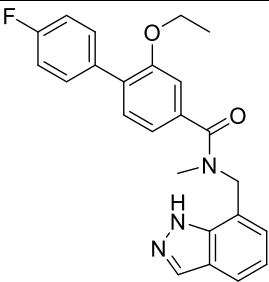
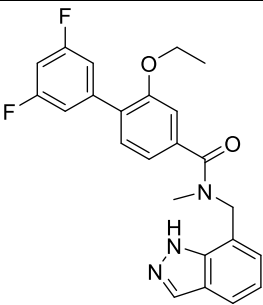
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 034 |
|    | 035 |
|   | 036 |
|  | 037 |
|  | 038 |

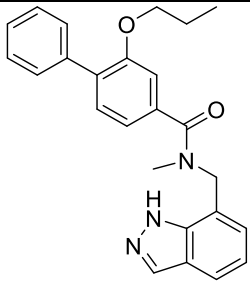
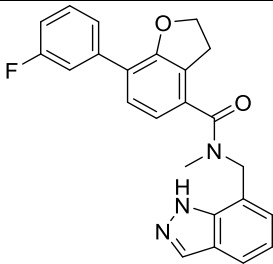
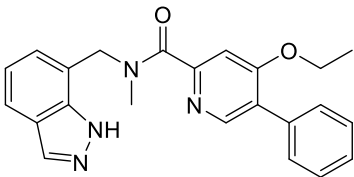
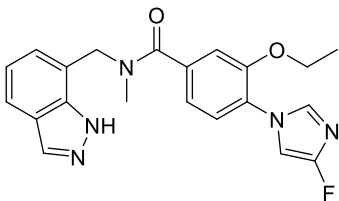
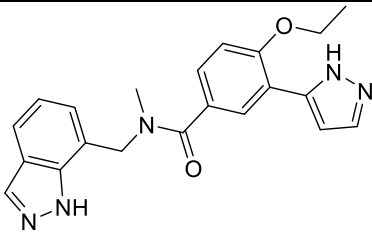
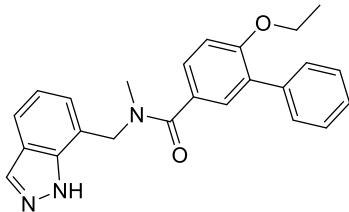
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 039 |
|    | 040 |
|   | 041 |
|  | 042 |
|  | 043 |

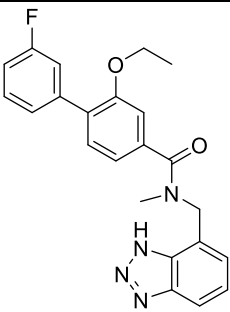
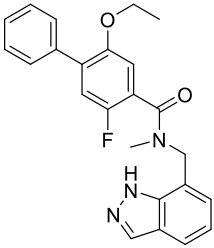
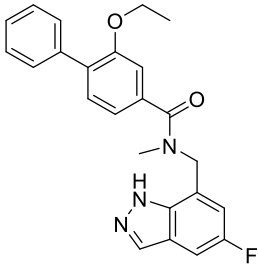
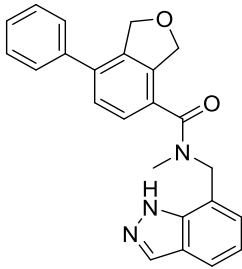
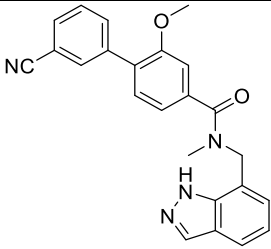
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 044 |
|    | 045 |
|   | 046 |
|  | 047 |
|  | 048 |

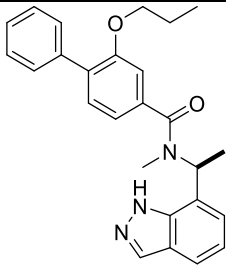
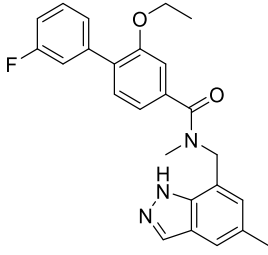
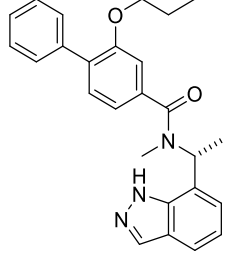
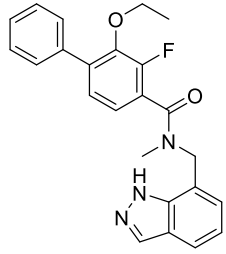
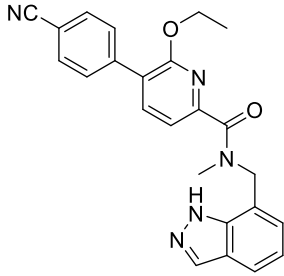
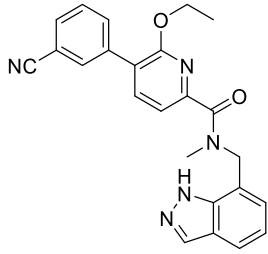
|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <chem>CCOc1cc(ccc1C(=O)N2Cc3cc(C#N)ccn3N2)c4ccc(F)cc4</chem> | 049 |
|  <chem>COc1cc(ccc1C(=O)N2Cc3ccccc3n2)c4ccc(F)cc4</chem>       | 050 |
|  <chem>CCOc1cc(ccc1C(=O)N2Cc3ccccc3n2)c4ccc(F)cc4</chem>     | 051 |
|  <chem>CCOc1cc(ccc1C(=O)N2Cc3ccccc3n2)c4ccc5ncccc54</chem>  | 052 |
|  <chem>CCOc1cc(ccc1C(=O)N2Cc3ccccc3n2)c4ccccc4n1</chem>     | 053 |

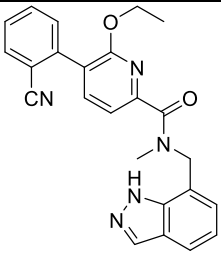
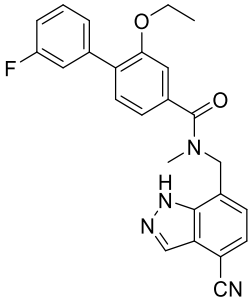
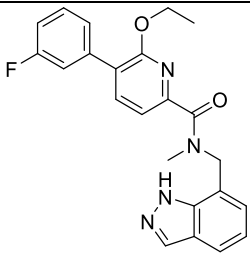
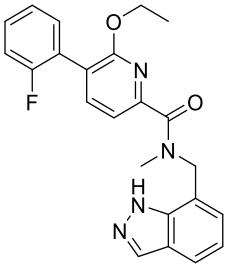
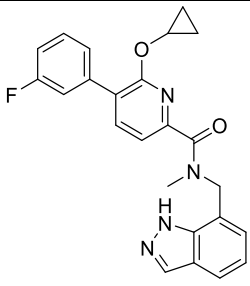
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 054 |
|    | 055 |
|   | 056 |
|  | 057 |
|  | 058 |

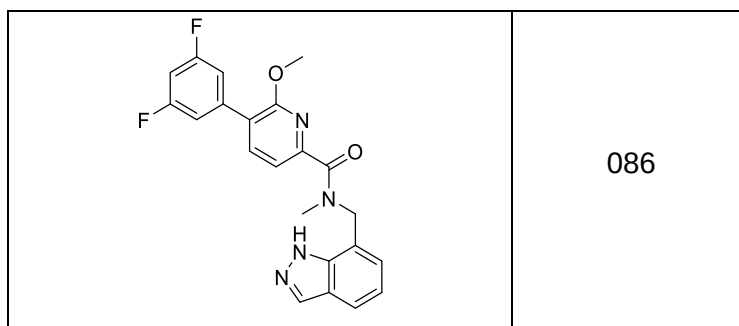
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 059 |
|    | 060 |
|   | 061 |
|  | 062 |
|  | 063 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 064 |
|    | 065 |
|    | 066 |
|  | 067 |
|  | 068 |
|  | 069 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 070 |
|    | 071 |
|   | 072 |
|  | 073 |
|  | 074 |

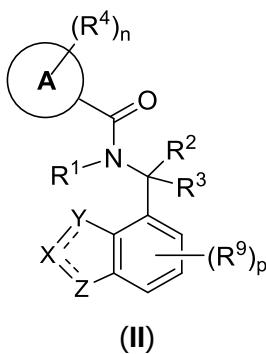
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 075 |
|    | 076 |
|   | 077 |
|  | 078 |
|  | 079 |
|  | 080 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 081 |
|    | 082 |
|   | 083 |
|  | 084 |
|  | 085 |



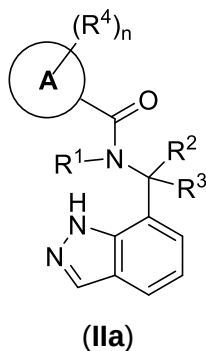
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En incluso otra modalidad, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula II:



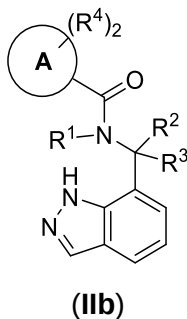
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto con la Fórmula II es un compuesto con la Fórmula IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En una modalidad, el compuesto con la Fórmula II es un compuesto con la Fórmula IIb:

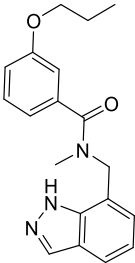
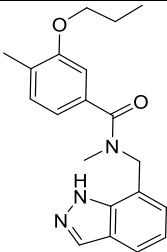
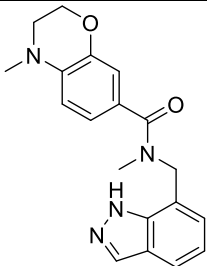
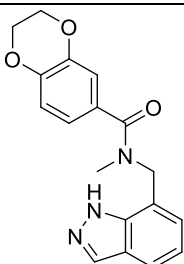


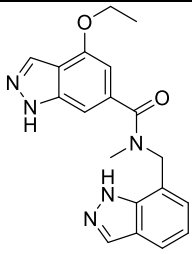
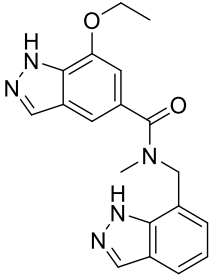
o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde dos R<sup>4</sup>, junto con el Anillo A, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en dihidrobenzooxazina, dihidrobenzodioxina, indazol e indol, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>.

- 5 En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula II se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 3.

**Tabla 3.**

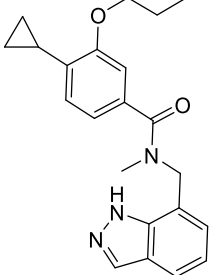
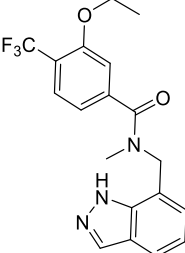
| Estructura                                                                          | N.º de compuesto |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|    | 015              |
|   | 016              |
|  | 024              |
|  | 025              |

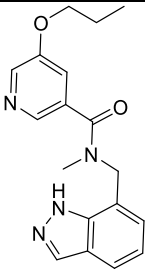
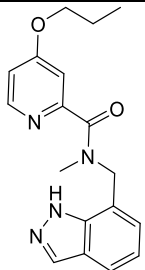
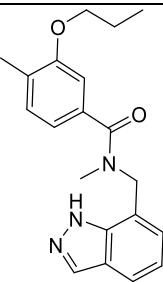
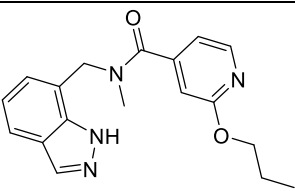
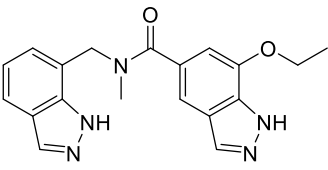
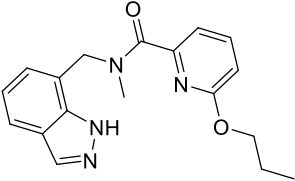
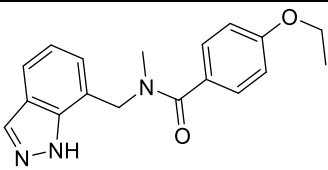
|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 026 |
|  | 027 |

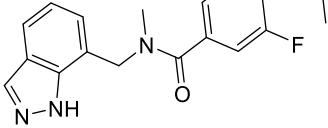
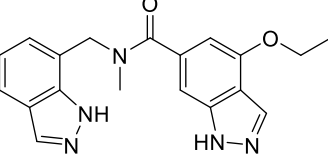
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula II se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 4.

**Tabla 4.**

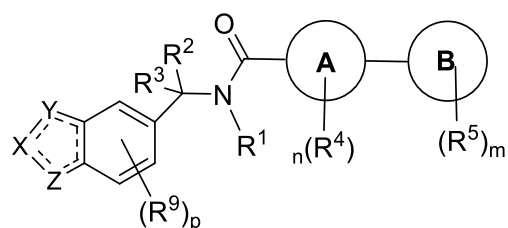
| Estructura                                                                          | N.º |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 087 |
|  | 088 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 089 |
|    | 090 |
|   | 091 |
|  | 092 |
|  | 093 |
|  | 094 |
|  | 095 |

|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 096 |
|  | 097 |

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula III:



5

### (III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde

== es un enlace doble opcional;

10 X es CH, N, NH o N(alquiloC<sub>1-6</sub>);

Y y Z se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en NH, NR<sup>9</sup>, O, S, N, CH y CR<sup>9</sup>;

el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

15 el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, el Anillo B está ausente y m es 0;

R<sup>1</sup> se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el alquilo y el cicloalquilo en cada caso están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo

seleccionado dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-heteroarilo de 5-10 miembros, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CN, COR<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

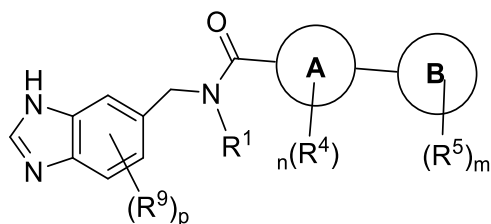
m es 0, 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad de la Fórmula III, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C<sub>4-10</sub>. En una modalidad, m es 1 y n es 1. En otra modalidad, m es 0 y n es 0. En otra modalidad, m es 1 y n es 0. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

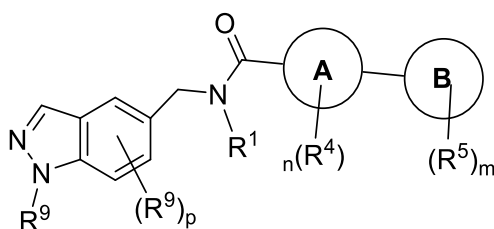
En una modalidad, el compuesto con la Fórmula III es un compuesto con la Fórmula IIIa:



(IIIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula III es un compuesto con la Fórmula IIIb:

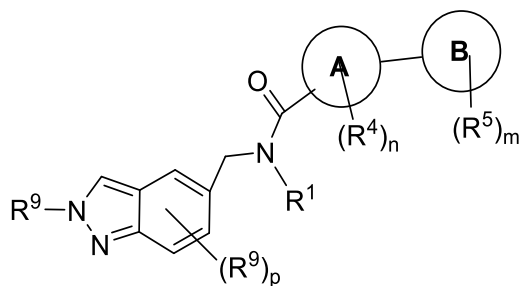


(IIIb)

donde p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 En aun otra modalidad, el compuesto con la Fórmula III es un compuesto con la Fórmula IIIc:



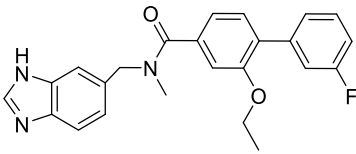
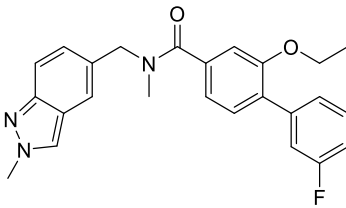
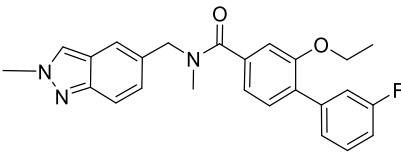
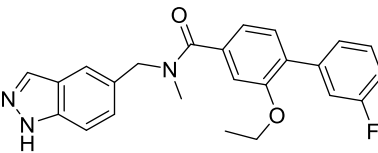
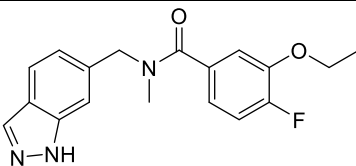
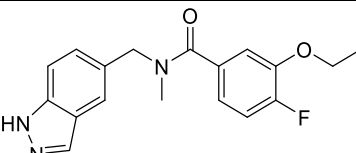
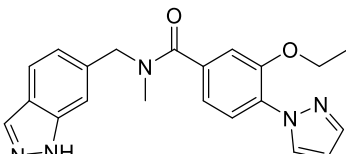
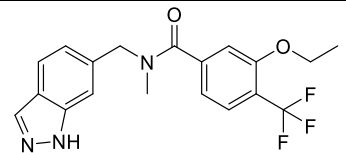
(IIIc)

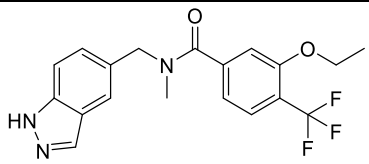
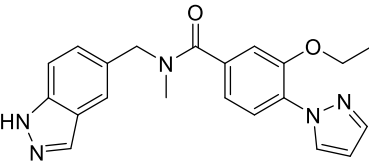
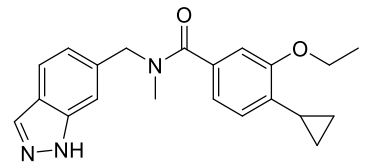
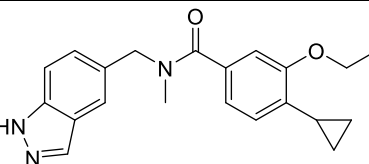
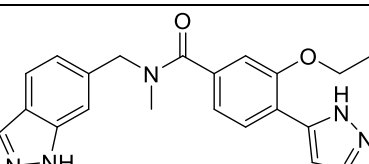
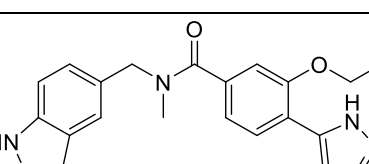
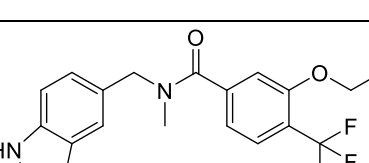
donde p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 15 En incluso otra modalidad, el compuesto con la Fórmula III se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 5.

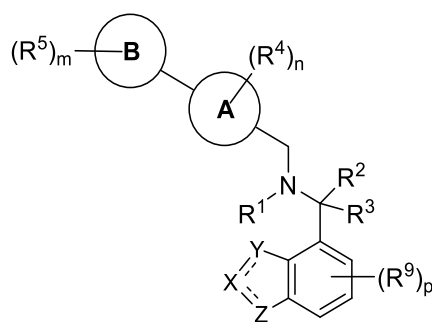
Tabla 5.

| Estructura                                                                          | N.º |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 098 |
|    | 099 |
|    | 100 |
|   | 101 |
|  | 102 |
|  | 103 |
|  | 104 |
|  | 105 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 106 |
|    | 107 |
|    | 108 |
|    | 109 |
|   | 110 |
|  | 111 |
|  | 112 |

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula IV:



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde

5         $\equiv$  es un enlace doble opcional;

X es CH, N, NH o N(alquilo<sub>C1-6</sub>);

Y y Z se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en NH, NR<sup>9</sup>, O, S, N, CH y CR<sup>9</sup>;

10        el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, el Anillo B está ausente y m es 0;

15        R<sup>1</sup> se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el alquilo y el cicloalquilo en cada caso están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

20        de manera alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

25        de manera alternativa, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-heteroarilo de 5-10 miembros, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CN, COR<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

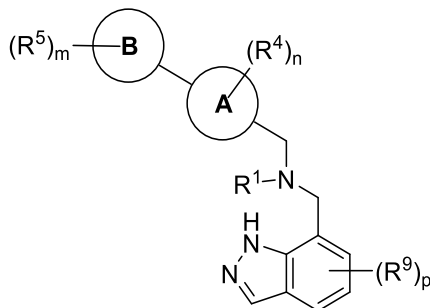
m es 0, 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad de la Fórmula IV, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C<sub>4-10</sub>. En una modalidad, m es 1 y n es 1. En otra modalidad, m es 0 y n es 0. En otra modalidad, m es 1 y n es 0. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

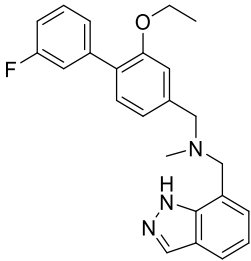
En una modalidad, el compuesto con la Fórmula IV es un compuesto con la Fórmula IVa:



(IVa)

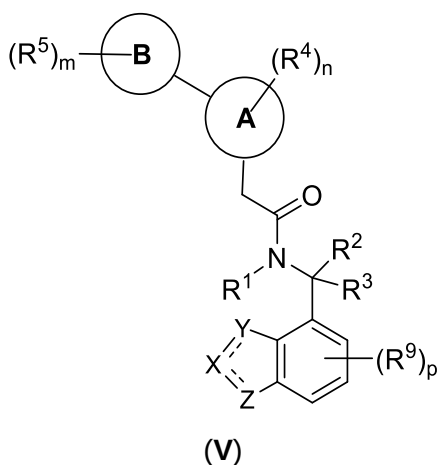
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, el compuesto con la Fórmula IV es

| Estructura                                                                        | N.º |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 113 |

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En incluso otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula V:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde

== es un enlace doble opcional;

X es CH, N, NH o N(alquilo<sub>C1-6</sub>);

10

Y y Z se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en NH, NR<sup>9</sup>, O, S, N, CH y CR<sup>9</sup>;

el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

15

de manera alternativa, el Anillo B está ausente y m es 0;

R<sup>1</sup> se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el alquilo y el cicloalquilo en cada caso están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que

consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

5            cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros,  
10        cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

15            de manera alternativa, dos R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en  
20        alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-heteroarilo de 5-10 miembros, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CN, COR<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

25            cada R<sup>8</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

m es 0, 1, 2 o 3;

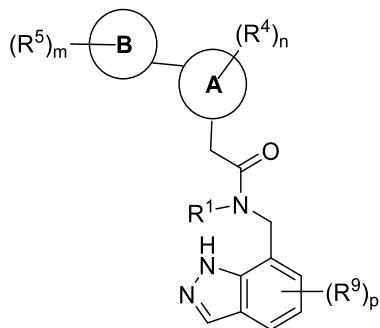
30            n es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad de la Fórmula V, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C<sub>4-10</sub>. En una modalidad, m es 1 y n es 1.

En otra modalidad, m es 0 y n es 0. En otra modalidad, m es 1 y n es 0. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

En una modalidad, el compuesto con la Fórmula V es un compuesto con la Fórmula Va:



5

(Va)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

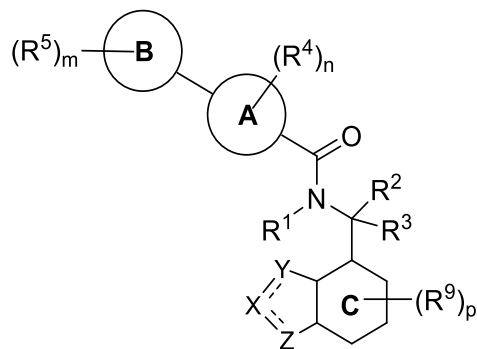
En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula V se selecciona dentro del grupo que consiste en

| Estructura | N.º |
|------------|-----|
|            | 114 |
|            | 115 |

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula VI:



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde

== es un enlace doble opcional;

X es CH, N, NH o N(alquilo<sub>C1-6</sub>);

- 5 Y y Z se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en NH, NR<sup>9</sup>, O, S, N, CH y CR<sup>9</sup>;

el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

- 10 el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, el Anillo B está ausente y m es 0;

el Anillo C es piridina;

R<sup>1</sup> se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el alquilo y el cicloalquilo en cada caso están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

- 15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

- 20 cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

- 25 cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

- 30 de manera alternativa, dos R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada  $R^6$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{0-6}$ -arilo  $C_{6-10}$ , alquilo  $C_{0-6}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, Oalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , halo,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ;

5 cada  $R^7$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halo, OH, Oalquilo  $C_{1-6}$ ,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ , CN,  $COR^8$  y  $SO_2R^8$ ;

cada  $R^8$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , Oalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ;

10 cada  $R^9$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , Oalquilo  $C_{1-6}$ , halo, CN, OH,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ;

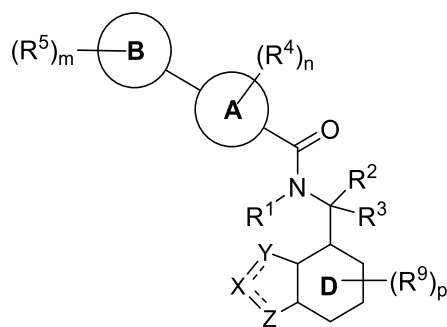
m es 0, 1, 2 o 3;

n es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad de la Fórmula VI, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-6 miembros y cicloalquilo  $C_{4-10}$ . En una modalidad, m es 1 y n es 1. En otra modalidad, m es 0 y n es 0. En otra modalidad, m es 1 y n es 0. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula VII:



(VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

-- es un enlace doble opcional;

X es CH, N, NH o  $N(\text{alquilo } C_{1-6})$ ;

25 Y y Z se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en NH,  $NR^9$ , O, S, N, CH y  $CR^9$ ;

el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo  $C_{3-10}$  y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-

6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, el Anillo B está ausente y m es 0;

el Anillo D es fenilo o piridina;

R<sup>1</sup> se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

- 5 Oalquilo C<sub>1-6</sub>, Ocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, O(alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>), alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub> y OH, donde el alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo

- 10 seleccionado dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-NHCOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

- 15 de manera alternativa, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

- 20 cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

- 25 cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-heteroarilo de 5-10 miembros, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

30 cada R<sup>7</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CN, COR<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

cada  $R^8$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , Oalquilo  $C_{1-6}$ , halo,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ;

cada  $R^9$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}-OH$ , Oalquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}-O-\text{alquilo } C_{1-6}$ ,  
 5 O(cicloalquilo  $C_{3-6}$ ), halo, CN, OH,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ ;

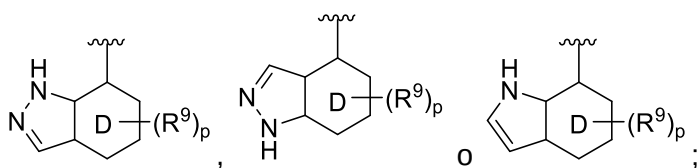
m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3; y

p es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad de la Fórmula VII,

10 se define que X, Y y Z tienen una de las siguientes estructuras centrales:



el Anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

el Anillo B es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

el Anillo D es fenilo o piridina;

15  $R^1$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^2$  y  $R^3$  se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-3}$ ;

cada  $R^4$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en halo, OH,  $OR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-3})$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ , alquilo  $C_{1-3}-NHCOR^6$ ,  $NHCOR^6$ , CN,  
 20 haloalquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo de 3-7 miembros y  $COR^6$ ;

cada  $R^5$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$ , halo, OH,  $OR^6$ ,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-3})$ ,  $N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ ,  $NHCOR^6$ , CN, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo de 3-7 miembros,  $COR^6$  y  $SO_2R^6$ ;

cada  $R^6$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{0-6}$ -arilo  $C_{6-10}$ , alquilo  $C_{0-6}$ -heteroarilo de 5-6 miembros, Oalquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo de 3-6 miembros, halo,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-3})$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ ;

cada  $R^9$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en haloalquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-3}-OH$ , Oalquilo  $C_{1-3}$ , halo y CN;

30 m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2; y

p es 0 o 1.

En otra modalidad de la Fórmula VII,

X es N;

Y es NH;

5 Z es CH;

el Anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

el Anillo B es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

el Anillo D es fenilo o piridina;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>-NHCOR<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>;

15 cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-heteroarilo de 5-6 miembros, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo de 3-6 miembros, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-3</sub>) y N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

20 cada R<sup>9</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en haloalquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub>-OH, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, halo y CN;

m es 0, 1 o 2;

25 n es 0, 1 o 2; y

p es 0 o 1. En otra modalidad, cada R<sup>9</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>-OH, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y CN.

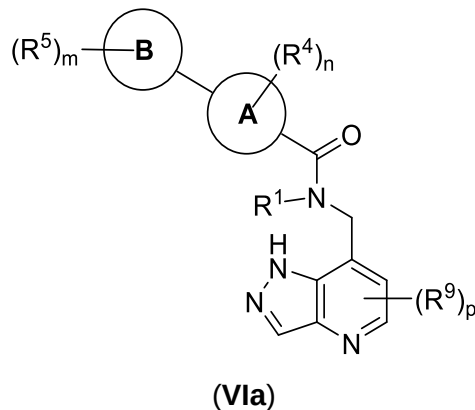
En otra modalidad, cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CN, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup>; y

30 cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros.

En una modalidad, cada  $R^6$  se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , halo,  $NH_2$ ,  $NH(\text{alquilo } C_{1-3})$  y  $N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$

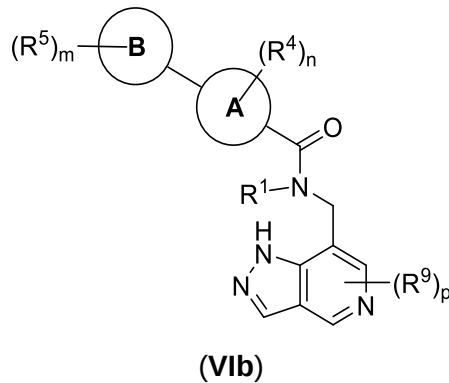
- En una modalidad, m es 1 y n es 1. En otra modalidad, m es 0 y n es 0. En otra modalidad, m es 1 y n es 0. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

En una modalidad, el compuesto con la Fórmula VI es un compuesto con la Fórmula VIa:



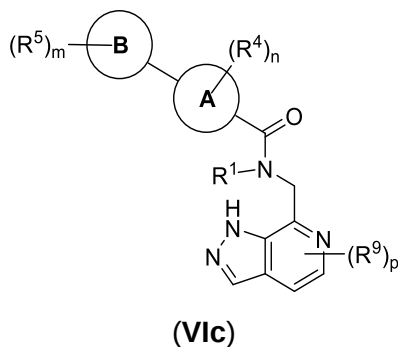
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 En otra modalidad, el compuesto con la Fórmula VI es un compuesto con la Fórmula VIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

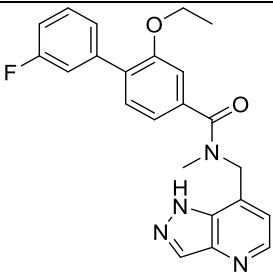
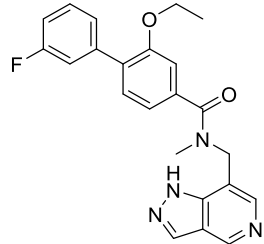
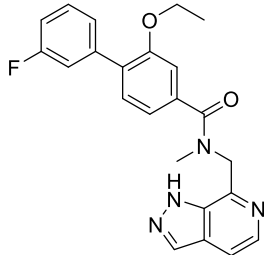
En aun otra modalidad, el compuesto con la Fórmula VI es un compuesto con la Fórmula VIc:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

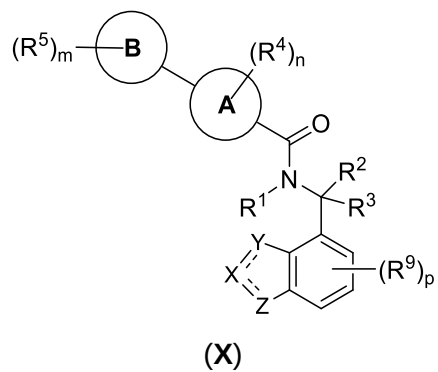
En incluso otra modalidad, el compuesto con la Fórmula VI se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 6.

**Tabla 6.**

| Estructura                                                                          | N.º |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 116 |
|   | 117 |
|  | 118 |

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto con la Fórmula X:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

10 donde

== es un enlace doble opcional;

X es CH, N, NH o N(alquilo<sub>C1-6</sub>);

Y y Z se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en NH, NR<sup>9</sup>, O, S, N, CH y CR<sup>9</sup>;

5 el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> y heterocicloalquilo de 4-10 miembros;

el Anillo B se selecciona dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 3-6 miembros;

de manera alternativa, el Anillo B está ausente y m es 0;

10 R<sup>1</sup> se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, donde el alquilo y el cicloalquilo en cada caso están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan en cada caso de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

15 de manera alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

cada R<sup>4</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>,  
20 NHCOR<sup>6</sup>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros y COR<sup>6</sup> donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con R<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>4</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente  
25 sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, COR<sup>6</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

de manera alternativa, dos R<sup>5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un  
30 anillo seleccionado dentro del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en

alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-arilo C<sub>6-10</sub>, alquilo C<sub>0-6</sub>-heteroarilo de 5-10 miembros, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halo, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OH, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, CN,

5 COR<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, Oalquilo C<sub>1-6</sub>, halo, CN, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; C(O)NHR<sup>8</sup>,  
10 C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> y NHC(O)R<sup>8</sup>;

m es 0, 1, 2 o 3;

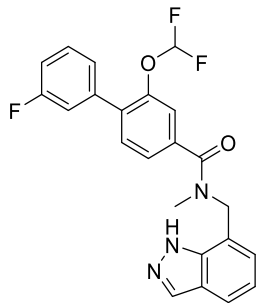
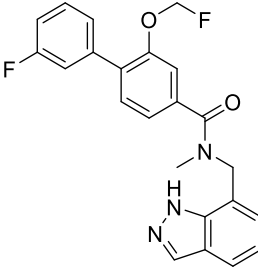
n es 1, 2 o 3; y

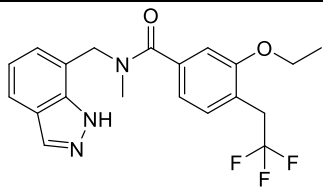
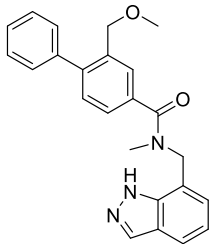
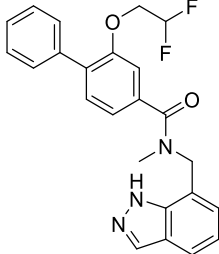
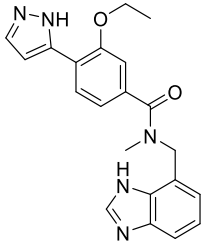
p es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad de la Fórmula X, el Anillo A se selecciona dentro del grupo que consiste en  
15 arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C<sub>4-10</sub>. En una modalidad, m es 1 y n es 1. En otra modalidad, m es 0 y n es 0. En otra modalidad, m es 1 y n es 0. En otra modalidad, m es 0 y n es 1.

En una modalidad, el compuesto con la Fórmula X se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 7.

20 **Tabla 7.**

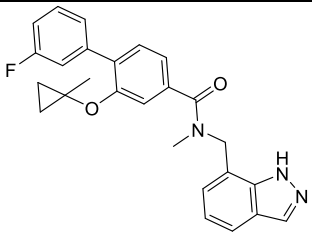
| Estructura                                                                          | N.º |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 119 |
|  | 120 |

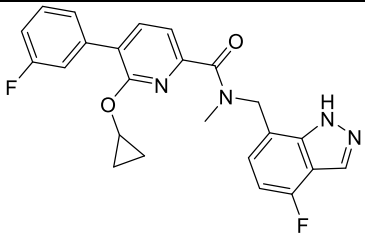
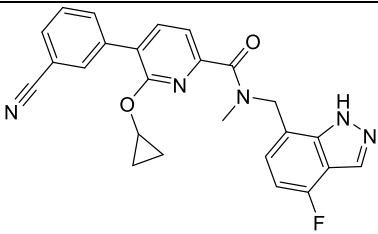
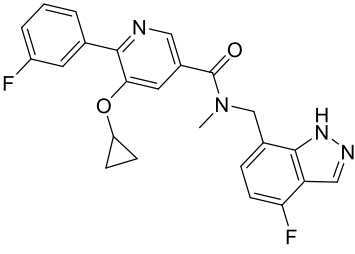
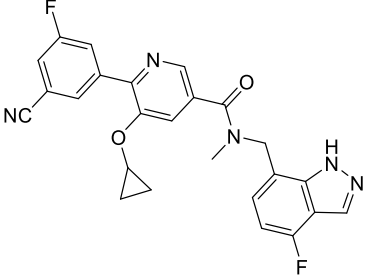
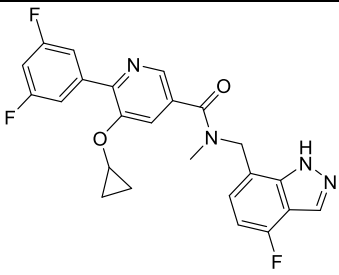
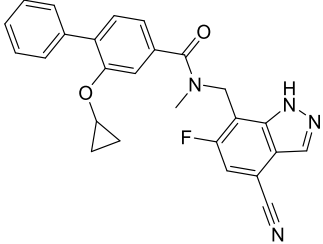
|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|   | 121 |
|   | 122 |
|   | 123 |
|  | 124 |

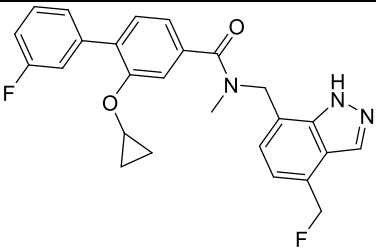
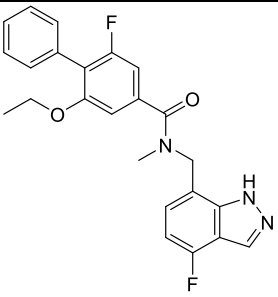
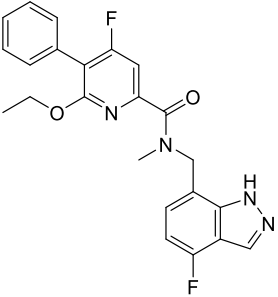
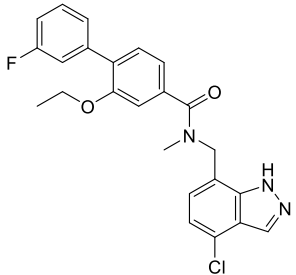
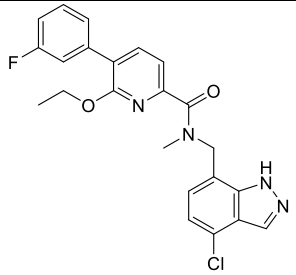
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

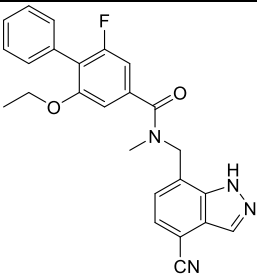
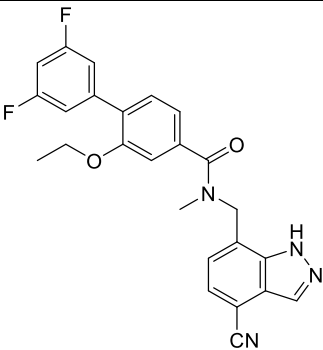
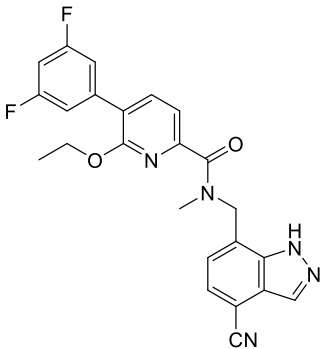
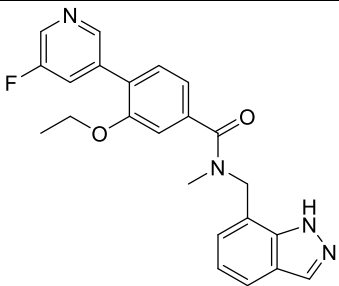
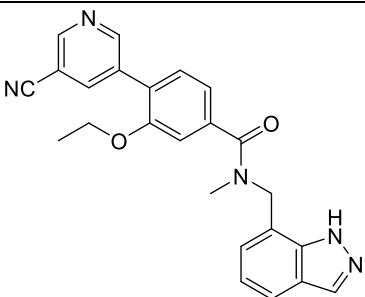
En otra modalidad, el compuesto con las fórmulas proporcionadas en el presente documento se selecciona dentro del grupo que consiste en un compuesto de la Tabla 8.

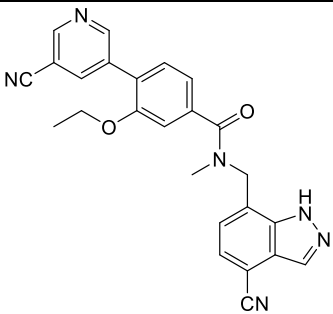
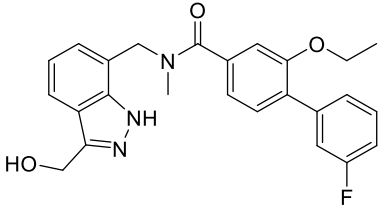
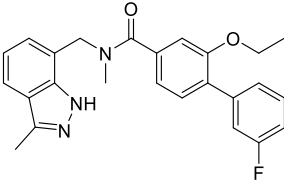
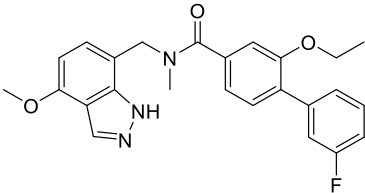
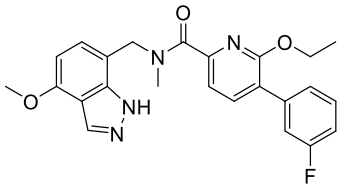
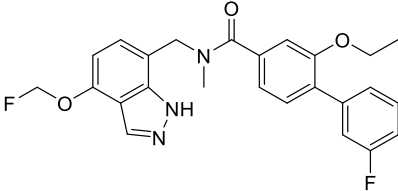
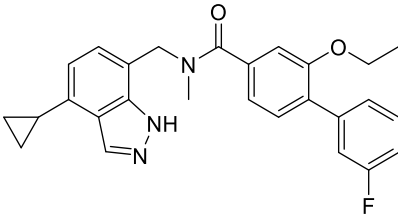
**Tabla 8.**

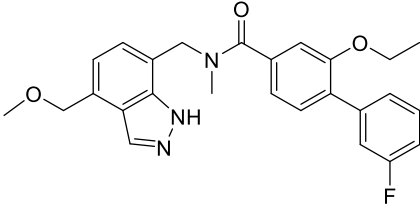
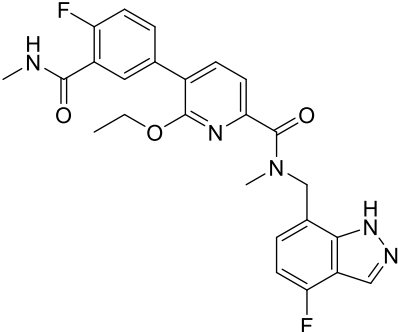
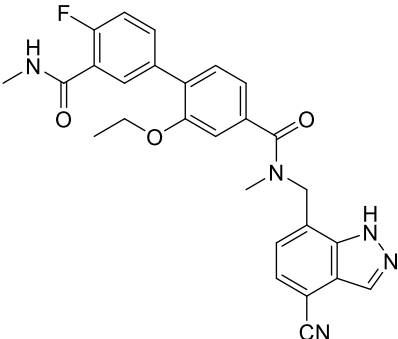
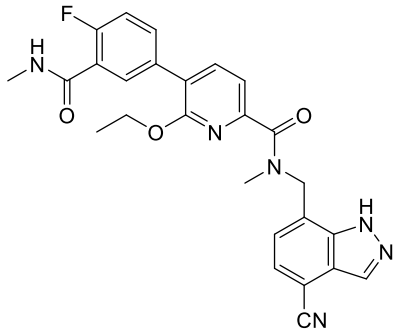
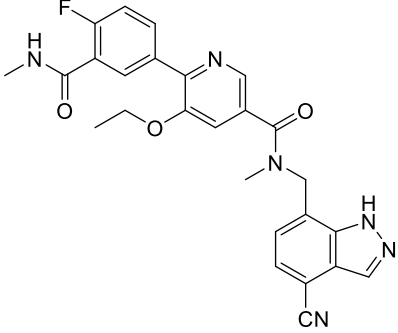
| Estructura                                                                          | N.º |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 125 |

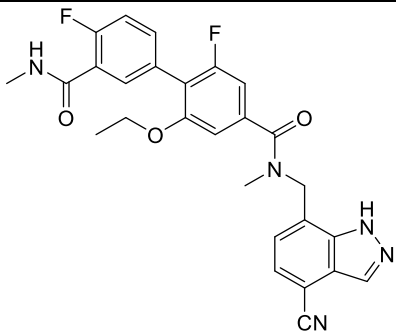
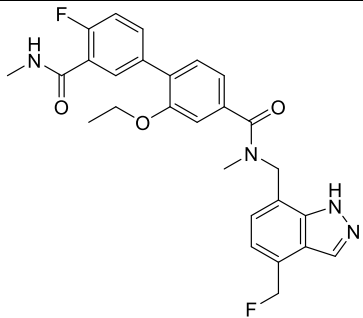
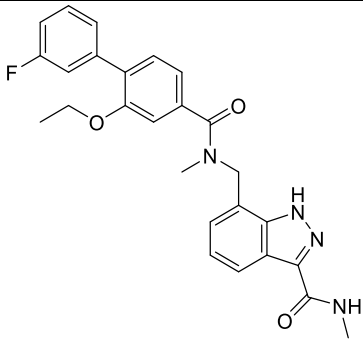
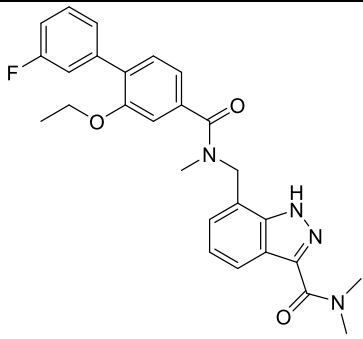
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 126 |
|    | 127 |
|    | 128 |
|  | 129 |
|  | 130 |
|  | 131 |

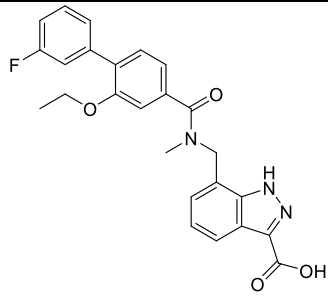
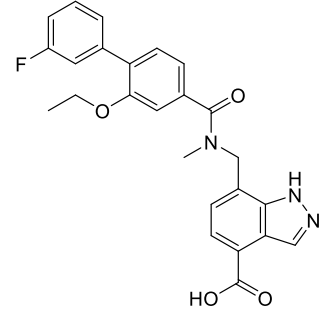
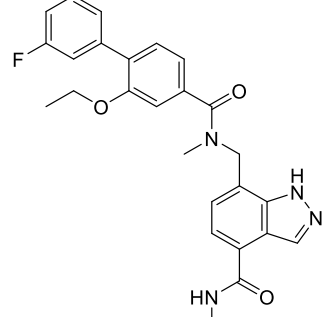
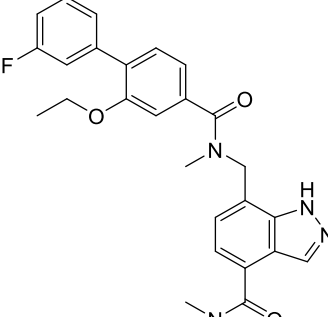
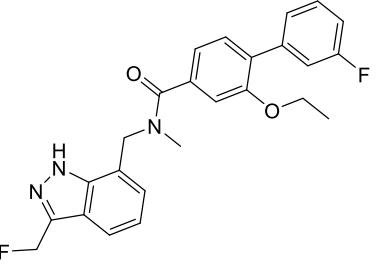
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 132 |
|    | 133 |
|   | 134 |
|  | 135 |
|  | 136 |

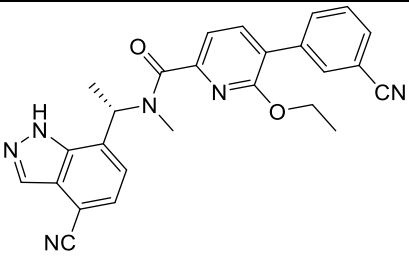
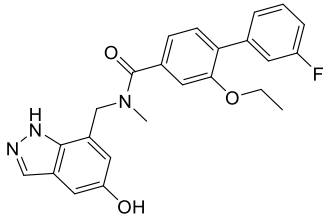
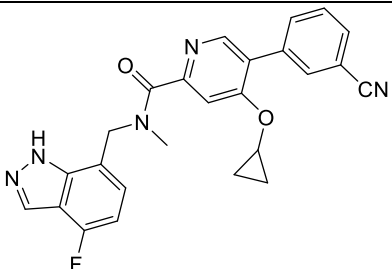
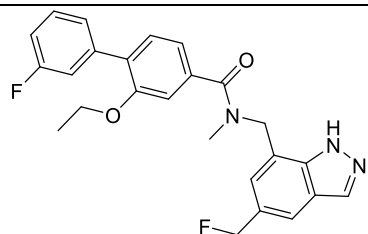
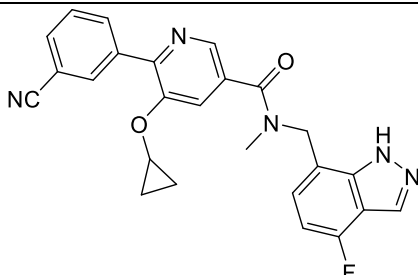
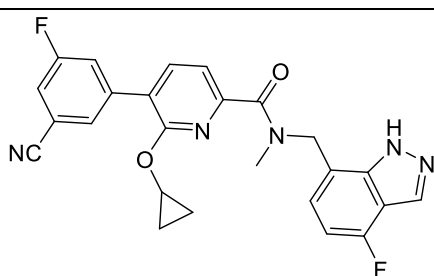
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 137 |
|    | 138 |
|   | 139 |
|  | 140 |
|  | 141 |

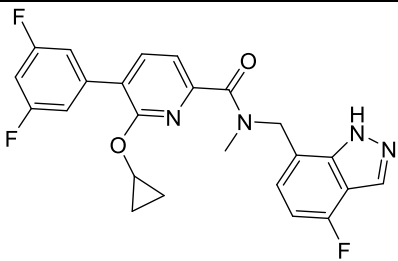
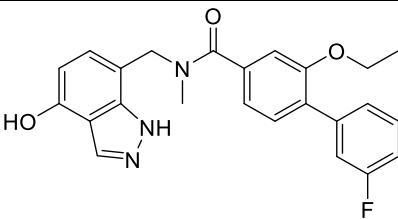
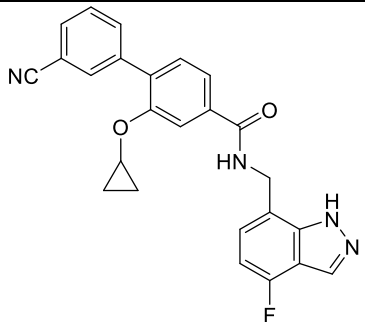
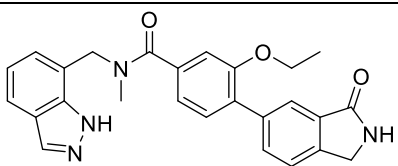
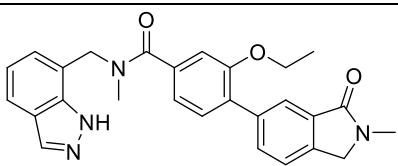
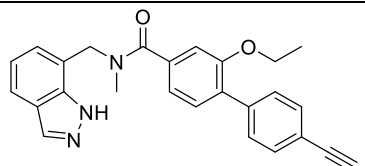
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 142 |
|    | 143 |
|    | 144 |
|   | 145 |
|  | 146 |
|  | 147 |
|  | 148 |

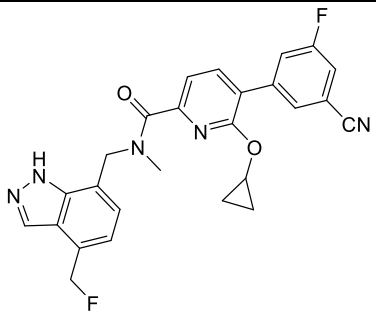
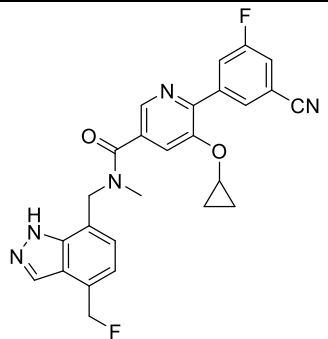
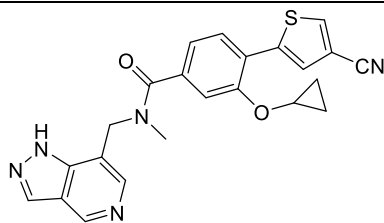
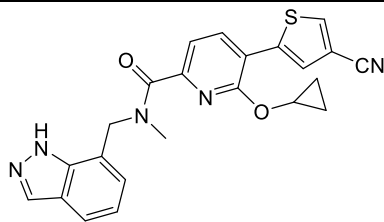
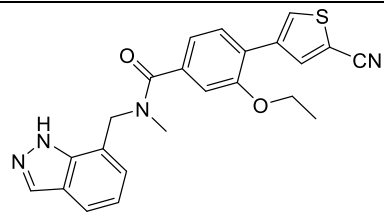
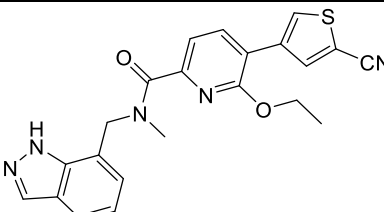
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 149 |
|    | 150 |
|   | 151 |
|  | 152 |
|  | 153 |

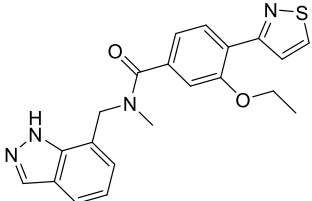
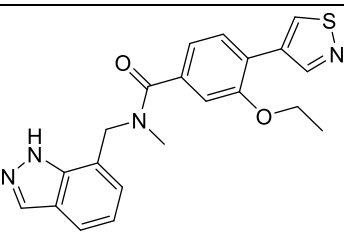
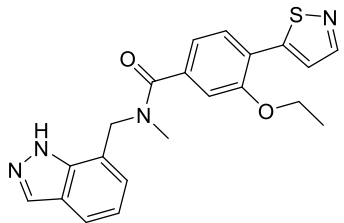
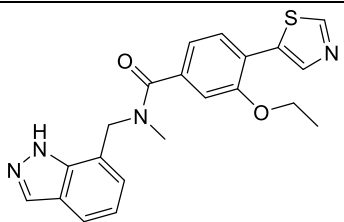
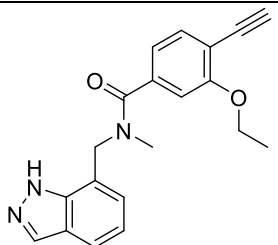
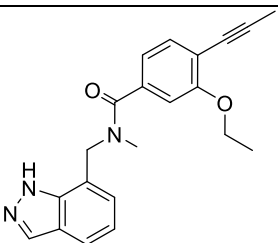
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 154 |
|    | 155 |
|   | 156 |
|  | 157 |

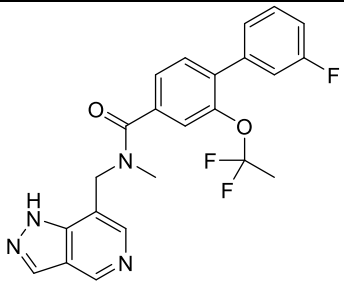
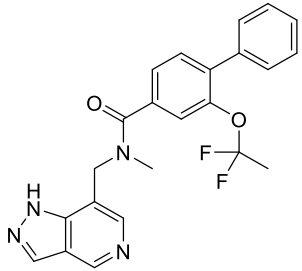
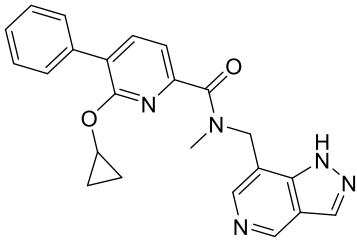
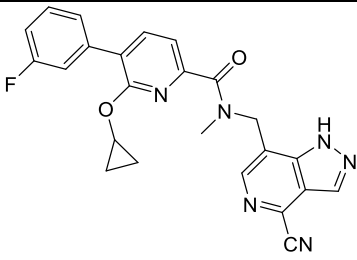
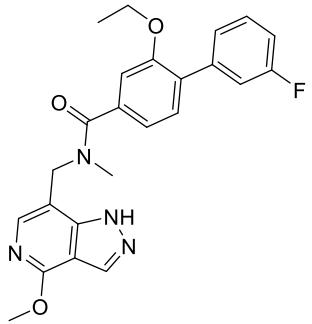
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 158 |
|    | 159 |
|   | 160 |
|  | 161 |
|  | 162 |

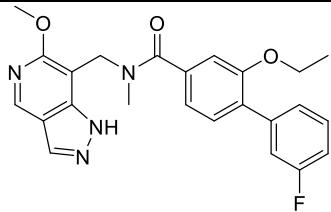
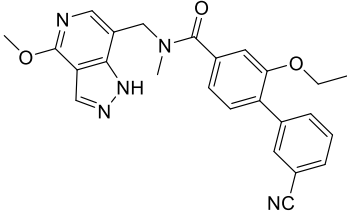
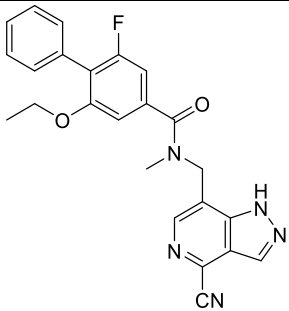
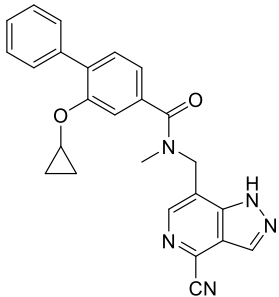
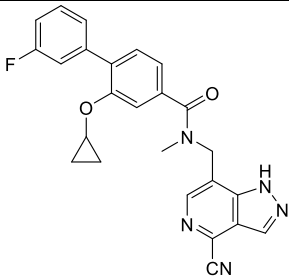
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 163 |
|    | 164 |
|    | 165 |
|  | 166 |
|  | 167 |
|  | 168 |

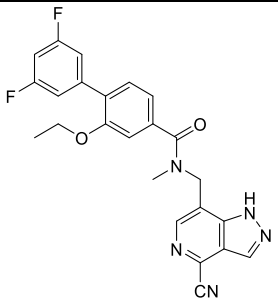
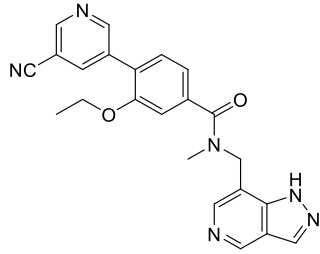
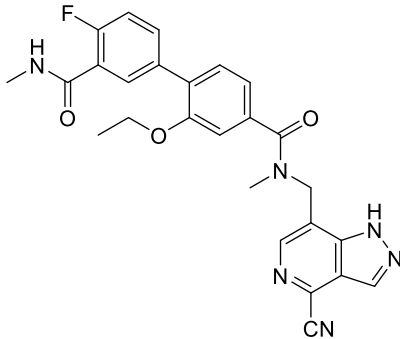
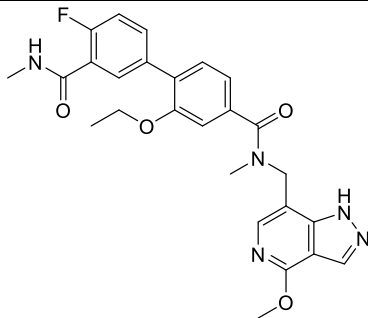
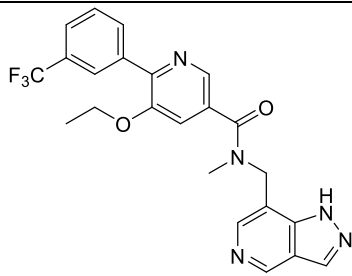
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 169 |
|    | 170 |
|   | 171 |
|  | 172 |
|  | 173 |
|  | 174 |

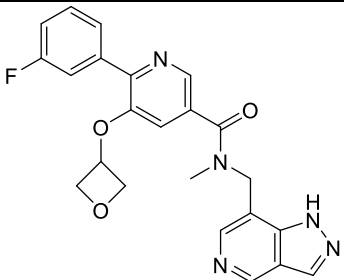
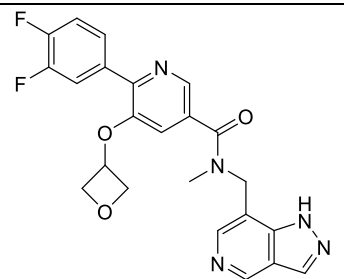
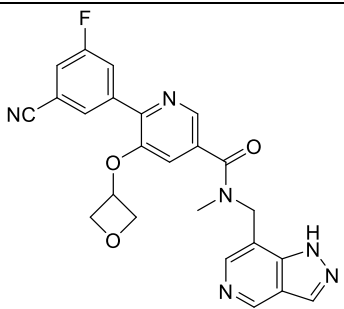
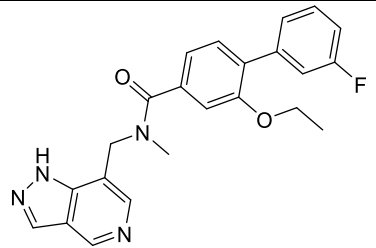
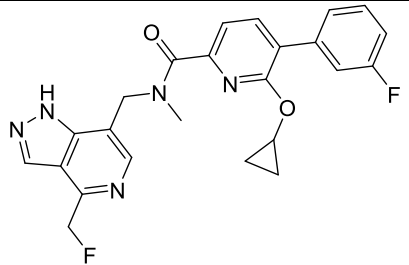
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 175 |
|    | 176 |
|   | 177 |
|  | 178 |
|  | 179 |
|  | 180 |

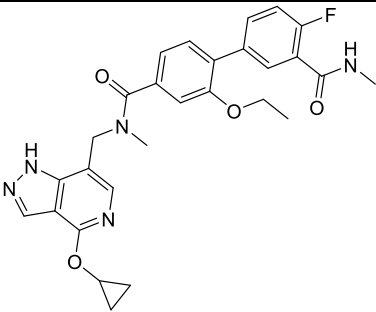
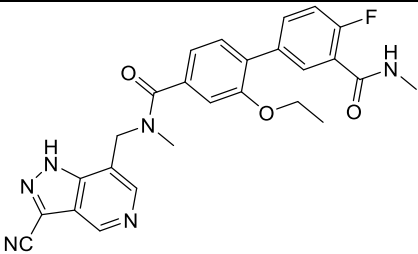
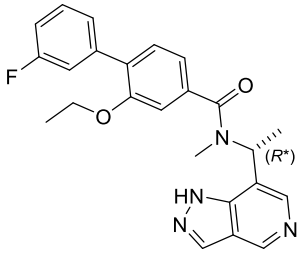
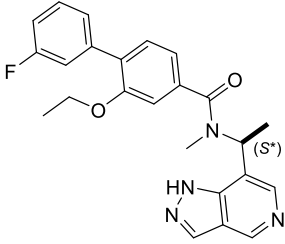
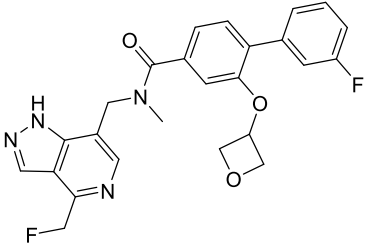
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 181 |
|    | 182 |
|    | 183 |
|   | 184 |
|  | 185 |
|  | 186 |

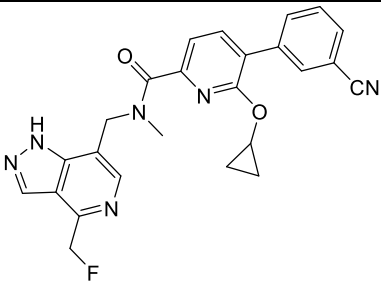
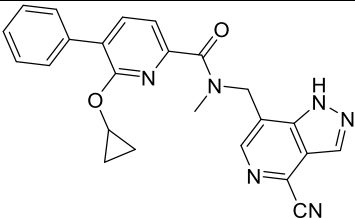
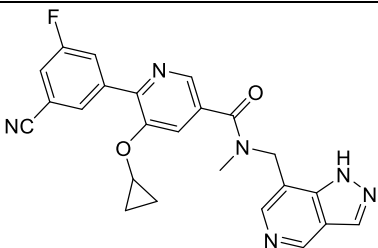
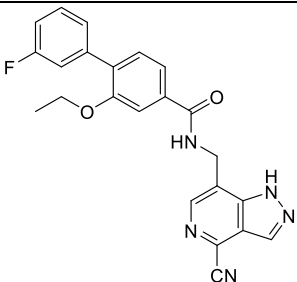
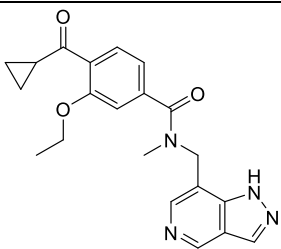
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 187 |
|    | 188 |
|   | 189 |
|  | 190 |
|  | 191 |

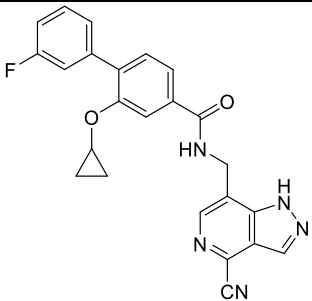
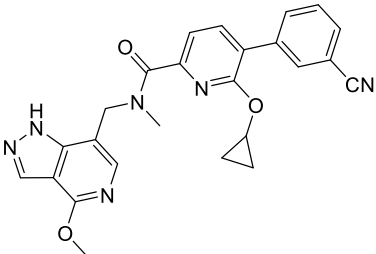
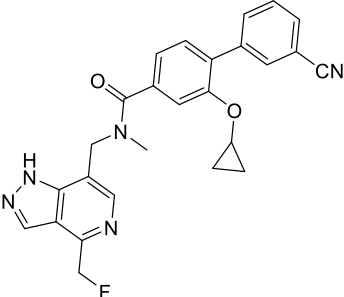
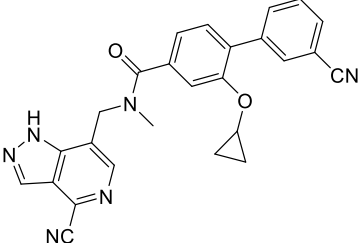
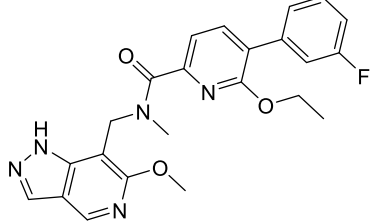
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 192 |
|    | 193 |
|   | 194 |
|  | 195 |
|  | 196 |

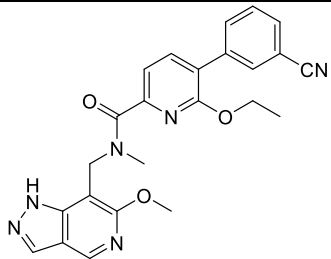
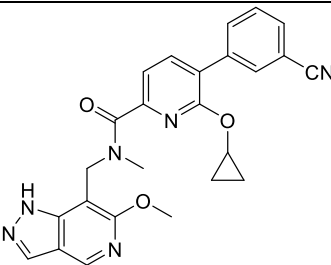
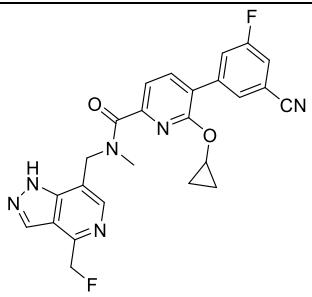
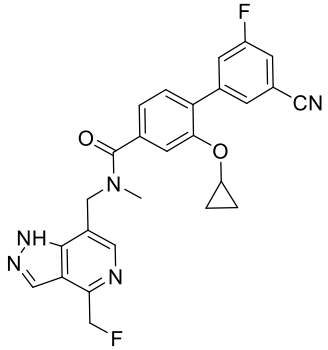
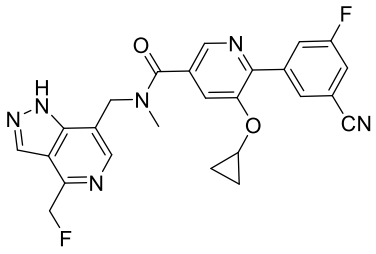
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 197 |
|    | 198 |
|   | 199 |
|  | 200 |
|  | 201 |

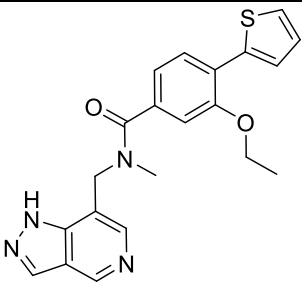
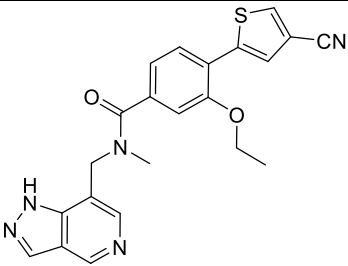
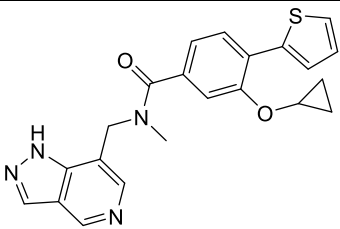
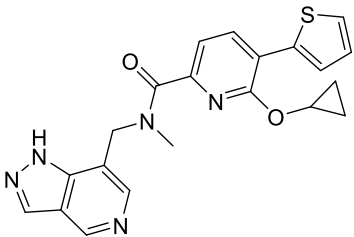
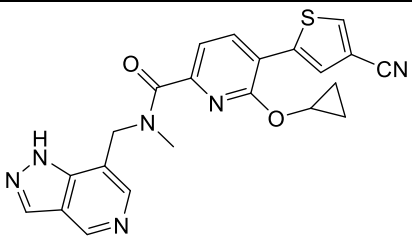
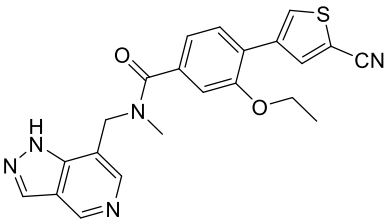
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 202 |
|    | 203 |
|   | 204 |
|  | 205 |
|  | 206 |

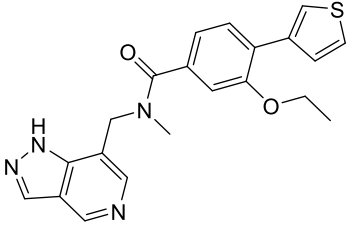
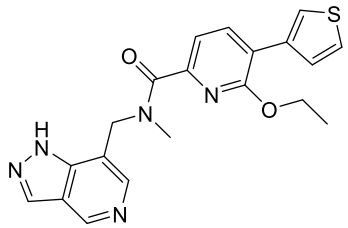
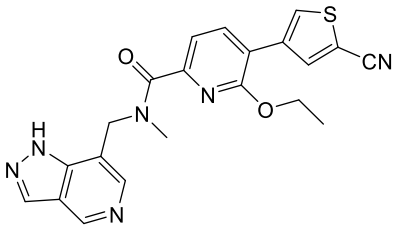
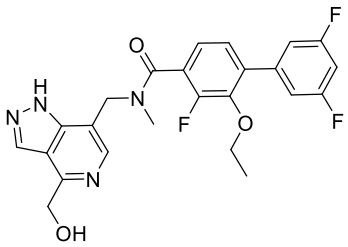
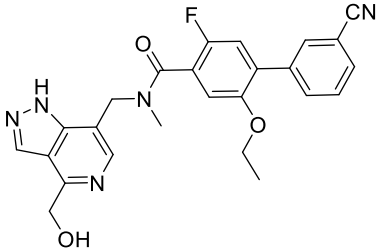
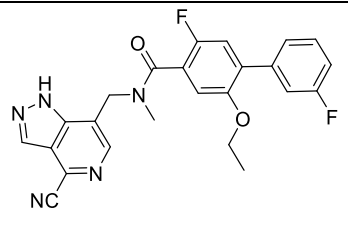
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 207 |
|    | 208 |
|   | 209 |
|  | 210 |
|  | 211 |

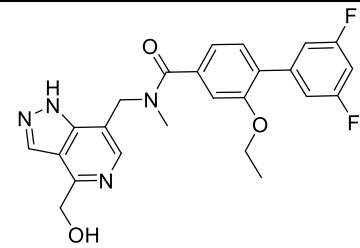
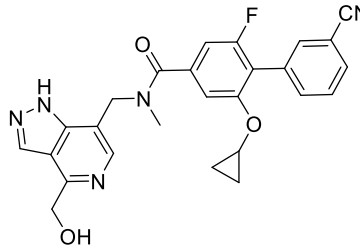
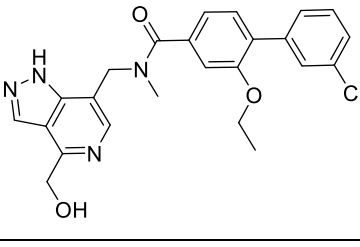
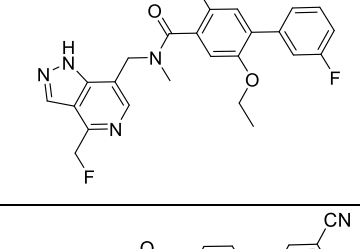
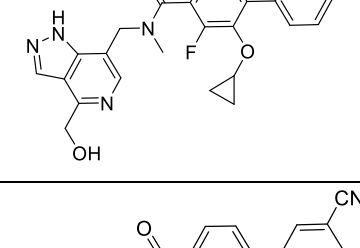
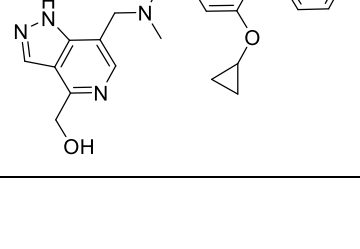
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 212 |
|    | 213 |
|   | 214 |
|  | 215 |
|  | 216 |

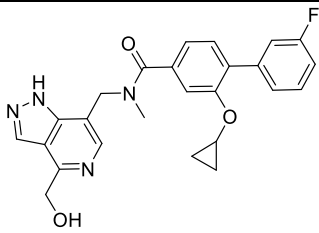
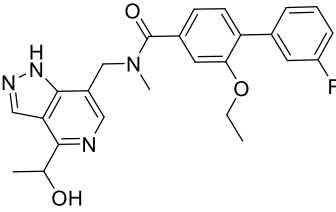
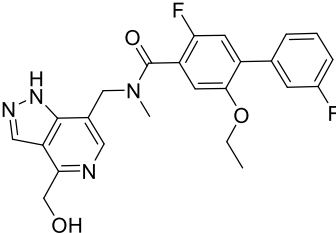
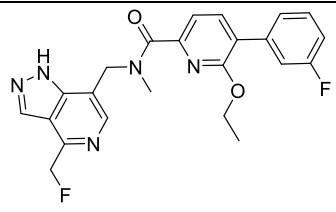
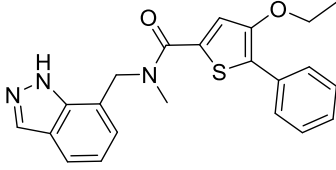
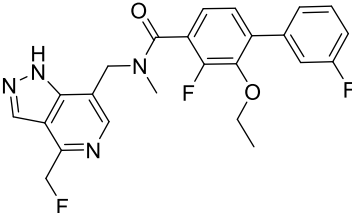
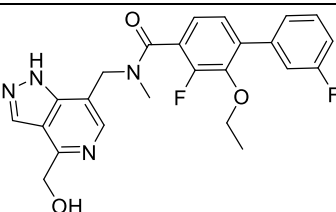
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 217 |
|    | 218 |
|   | 219 |
|  | 220 |
|  | 221 |

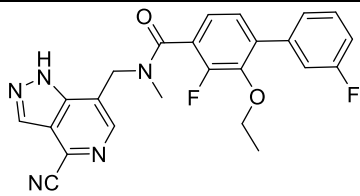
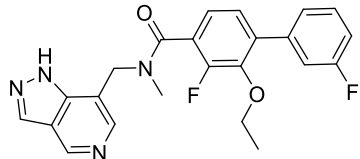
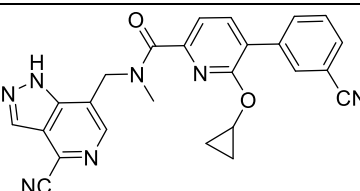
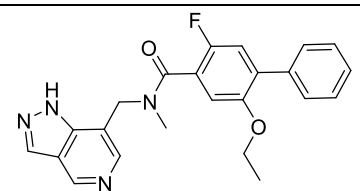
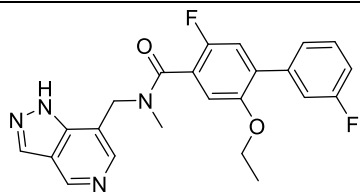
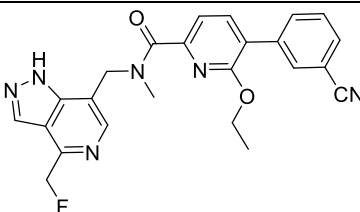
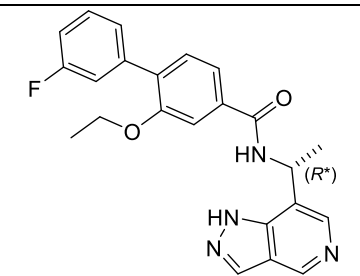
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 222 |
|    | 223 |
|   | 224 |
|  | 225 |
|  | 226 |

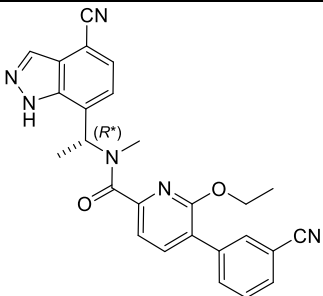
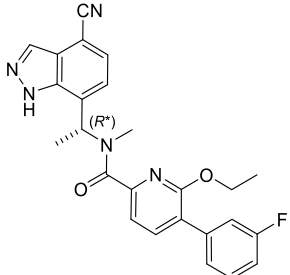
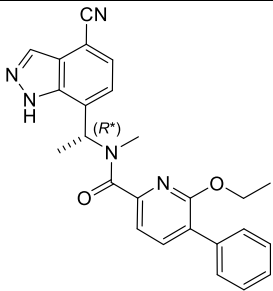
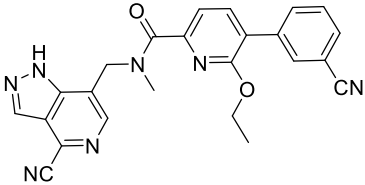
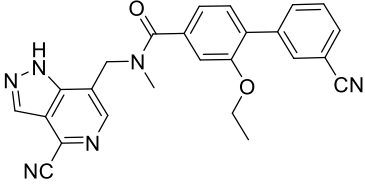
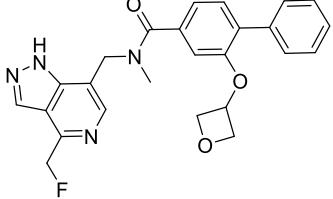
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 227 |
|    | 228 |
|   | 229 |
|  | 230 |
|  | 231 |
|  | 232 |

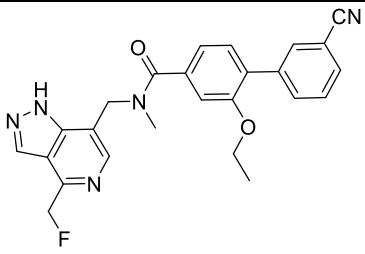
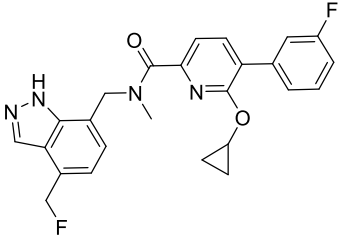
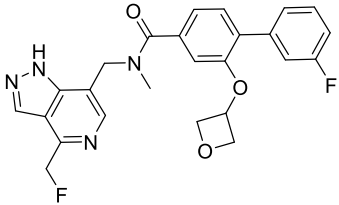
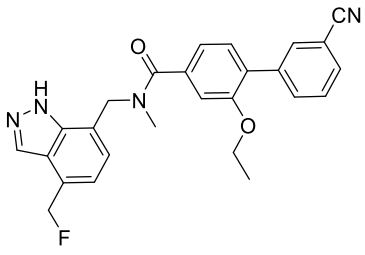
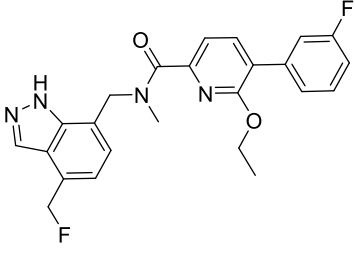
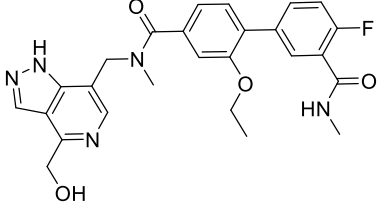
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 233 |
|    | 234 |
|    | 235 |
|   | 236 |
|  | 237 |
|  | 238 |

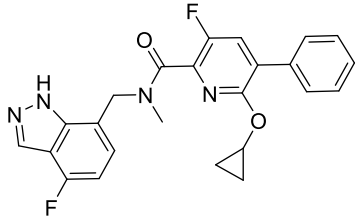
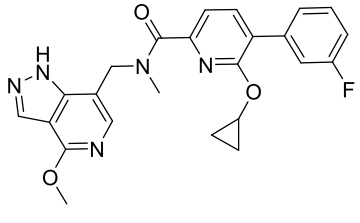
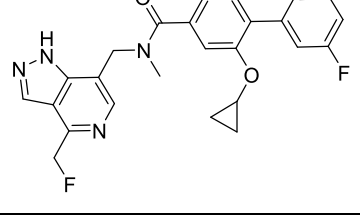
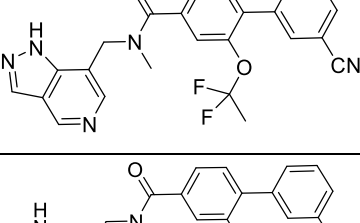
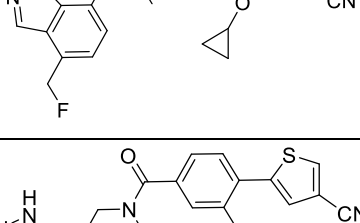
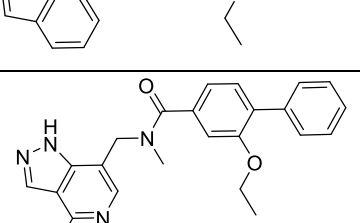
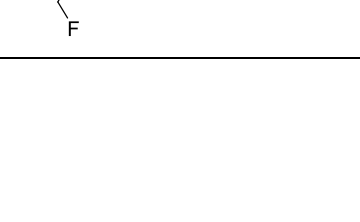
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 239 |
|    | 240 |
|   | 241 |
|  | 242 |
|  | 243 |
|  | 244 |

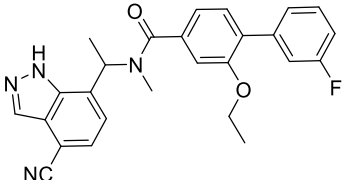
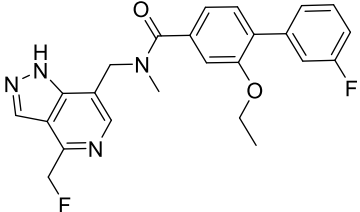
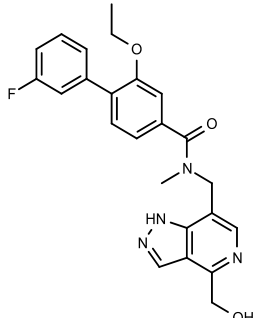
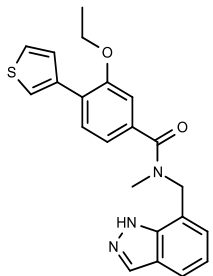
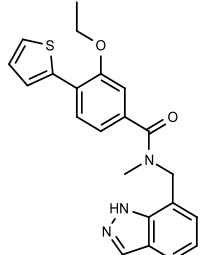
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 245 |
|    | 246 |
|    | 247 |
|   | 248 |
|  | 249 |
|  | 250 |
|  | 251 |

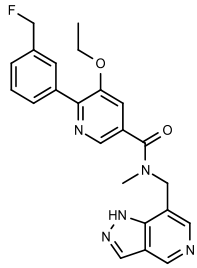
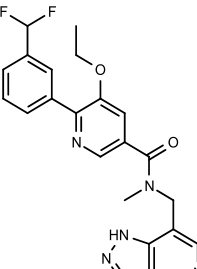
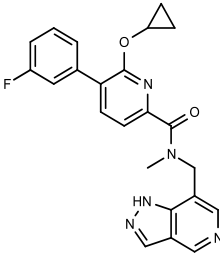
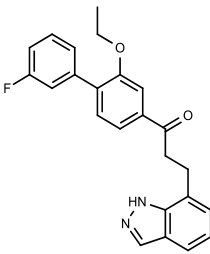
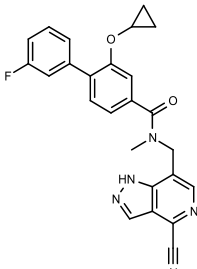
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 252 |
|    | 253 |
|    | 254 |
|   | 255 |
|  | 256 |
|  | 257 |
|  | 258 |

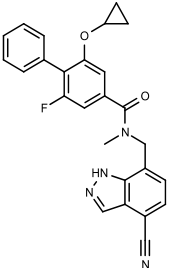
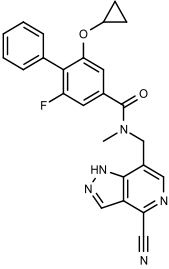
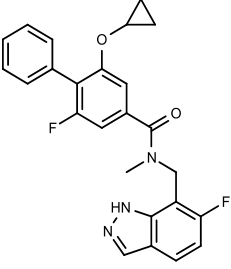
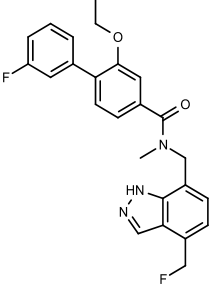
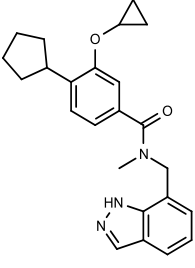
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 259 |
|    | 260 |
|   | 261 |
|  | 262 |
|  | 263 |
|  | 264 |

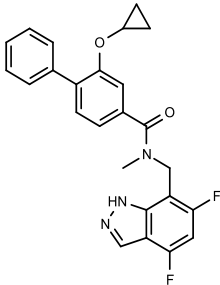
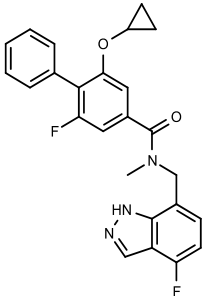
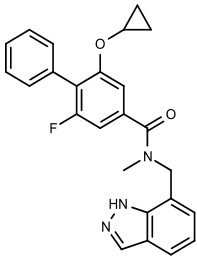
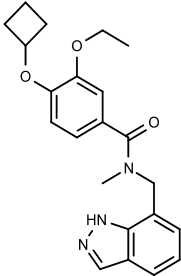
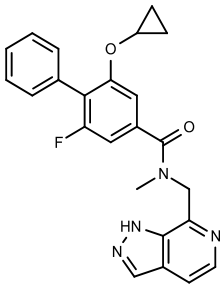
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 265 |
|    | 266 |
|    | 267 |
|   | 268 |
|  | 269 |
|  | 270 |

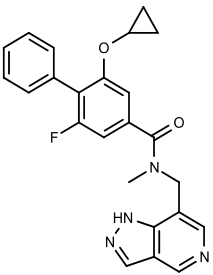
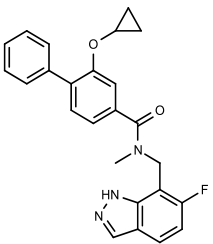
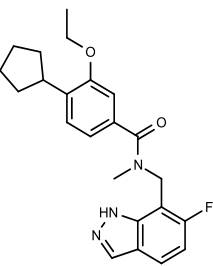
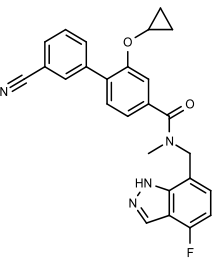
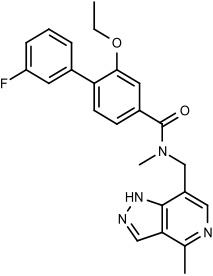
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 271 |
|    | 272 |
|    | 273 |
|   | 274 |
|  | 275 |
|  | 276 |
|  | 277 |

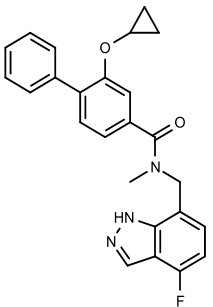
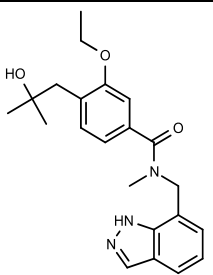
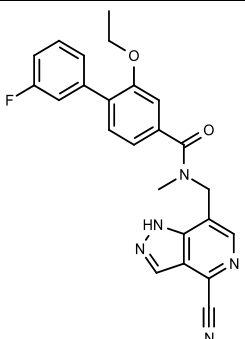
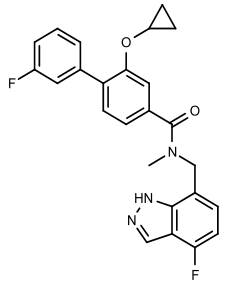
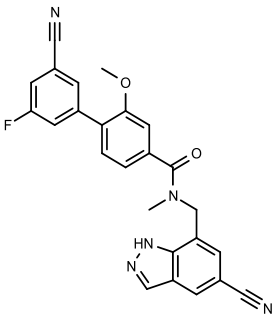
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 278 |
|    | 279 |
|    | 280 |
|  | 281 |
|  | 282 |

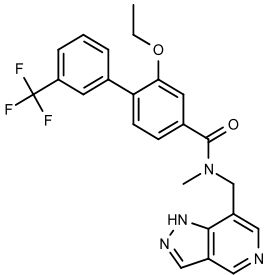
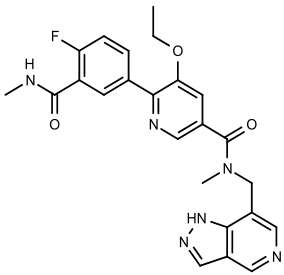
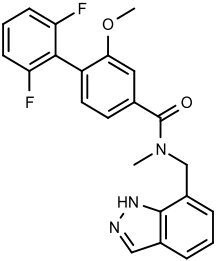
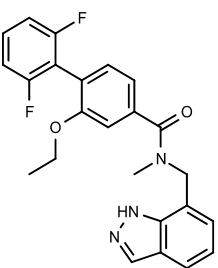
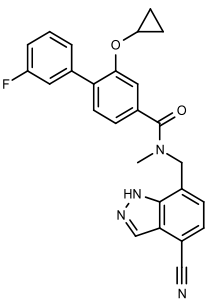
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 283 |
|    | 284 |
|   | 285 |
|  | 286 |
|  | 287 |

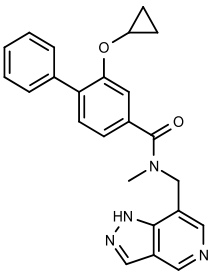
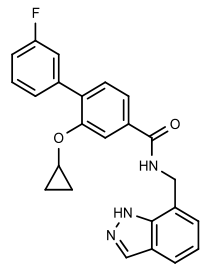
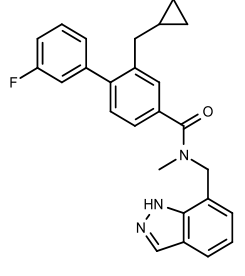
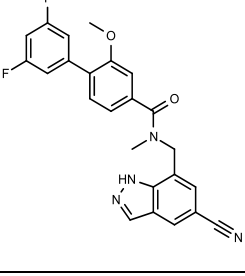
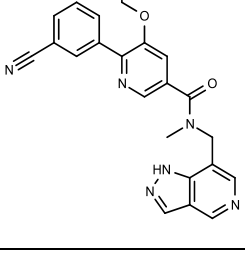
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 288 |
|    | 289 |
|   | 290 |
|  | 291 |
|  | 292 |

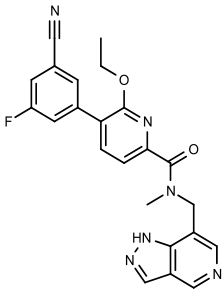
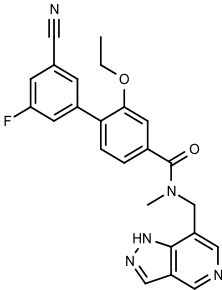
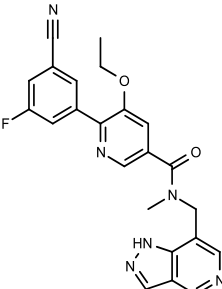
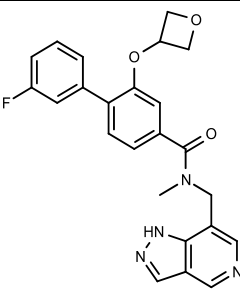
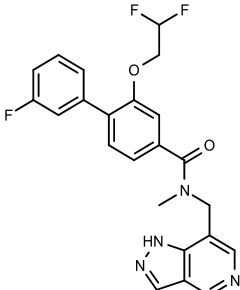
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 293 |
|    | 294 |
|   | 295 |
|  | 296 |
|  | 297 |

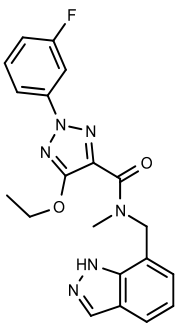
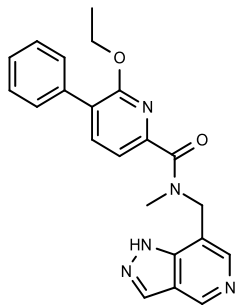
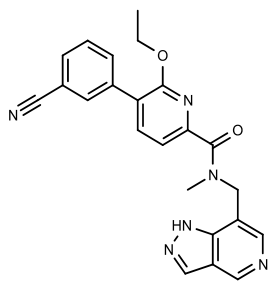
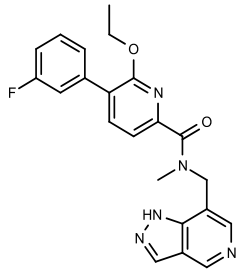
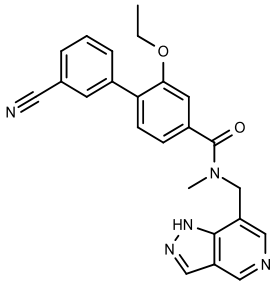
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 298 |
|    | 299 |
|   | 300 |
|  | 301 |
|  | 302 |

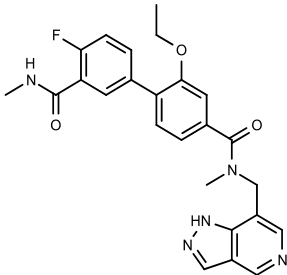
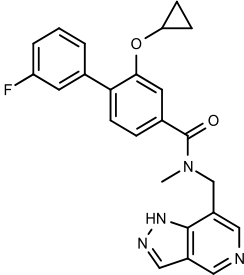
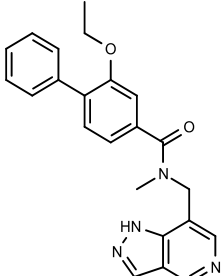
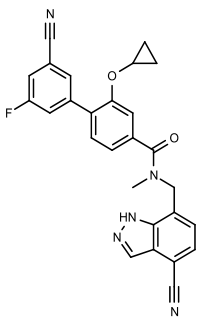
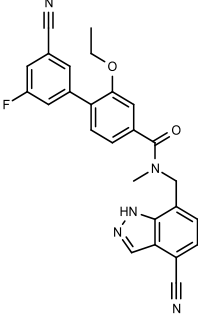
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 303 |
|    | 304 |
|   | 305 |
|  | 306 |
|  | 307 |

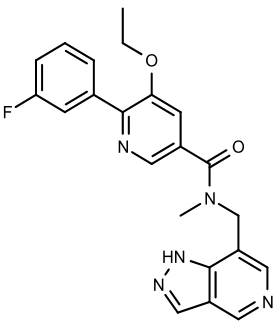
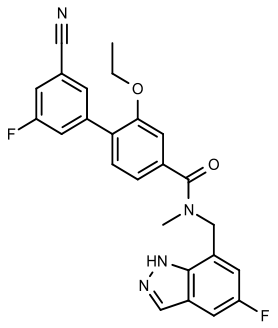
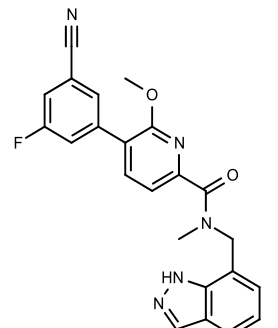
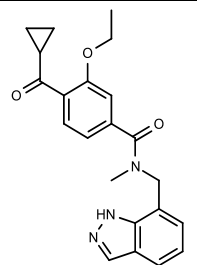
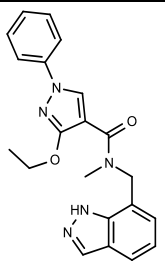
|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)CN2C3=CC=CC=C3N=C2C4=CC=CC=C4C5=CC(=CC=C5)C(F)(F)F)C=C1</chem>   | 308 |
|  <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)CN2C3=CC=CC=C3N=C2C4=CC=CC=C4C5=CC(=CC=C5)C(F)C(=O)N)N=C1</chem> | 309 |
|  <chem>COc1ccc(cc1C(=O)N(C)CN2C3=CC=CC=C3N=C2C4=CC=CC=C4C5=CC(=CC=C5)F)F</chem>            | 310 |
|  <chem>CCOC1=CC=C(C(=O)N(C)CN2C3=CC=CC=C3N=C2C4=CC=CC=C4C5=CC(=CC=C5)F)C=C1</chem>        | 311 |
|  <chem>N#Cc1ccc2c(c1)nc3ccccc3n2C(=O)N(C)CN4C=CC(=C4)OC5C6=CC=CC=C6C(F)=CC=C5</chem>      | 312 |

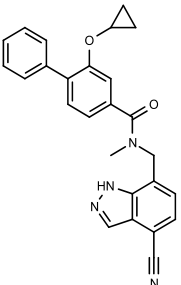
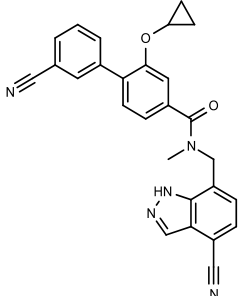
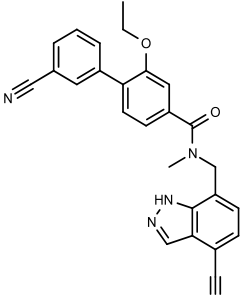
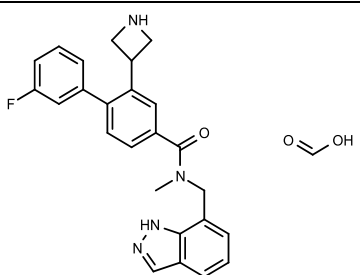
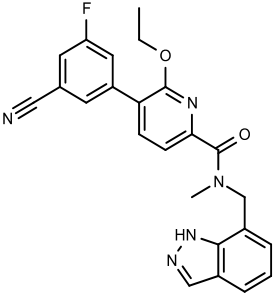
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 313 |
|    | 314 |
|   | 315 |
|  | 316 |
|  | 317 |

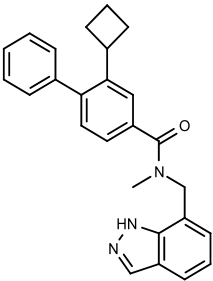
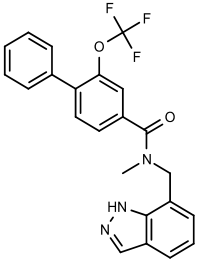
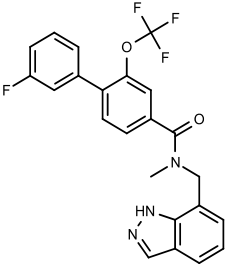
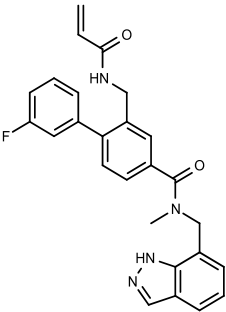
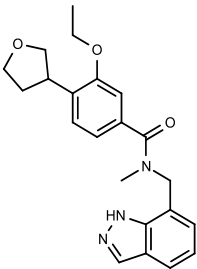
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 318 |
|    | 319 |
|   | 320 |
|  | 321 |
|  | 322 |

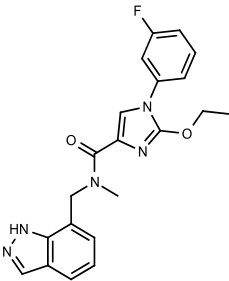
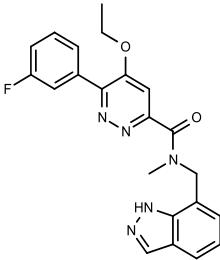
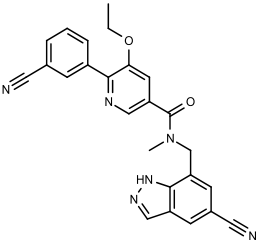
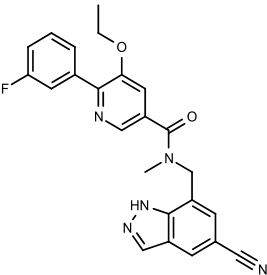
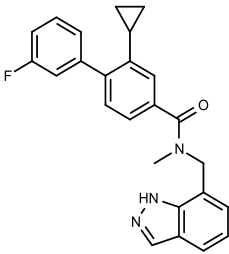
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 323 |
|    | 324 |
|   | 325 |
|  | 326 |
|  | 327 |

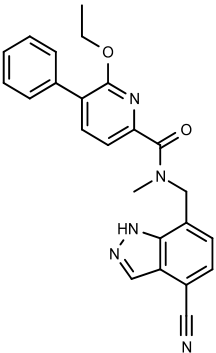
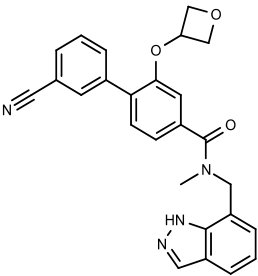
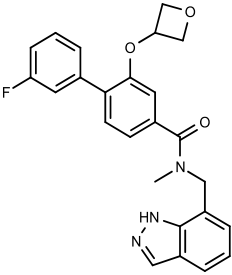
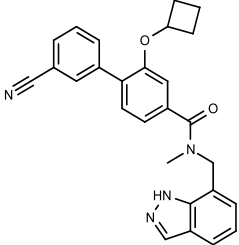
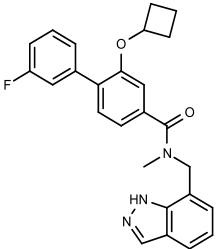
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 328 |
|    | 329 |
|   | 330 |
|  | 331 |
|  | 332 |

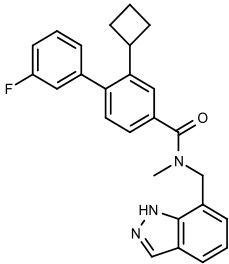
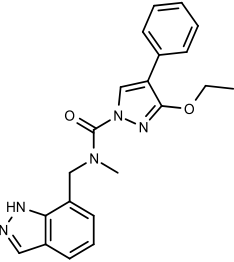
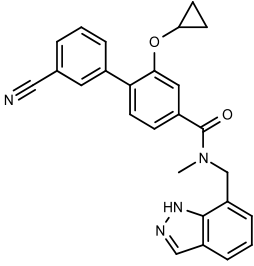
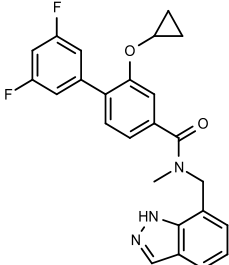
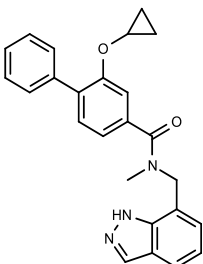
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 333 |
|    | 334 |
|   | 335 |
|  | 336 |
|  | 337 |

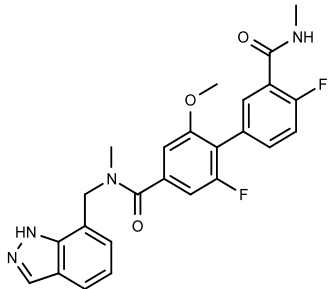
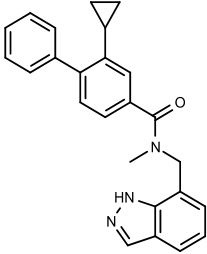
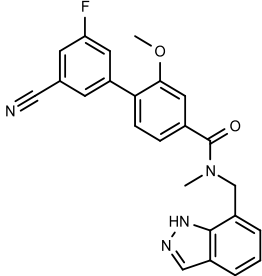
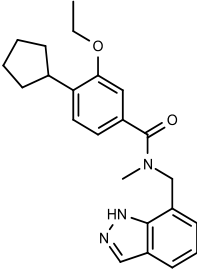
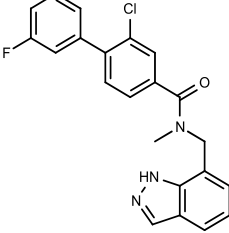
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 338 |
|    | 339 |
|   | 340 |
|  | 341 |
|  | 342 |

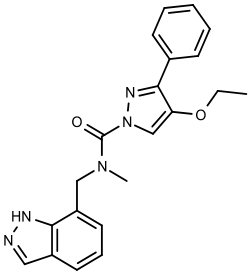
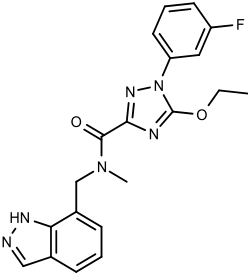
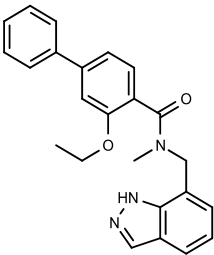
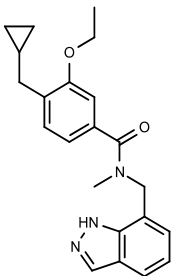
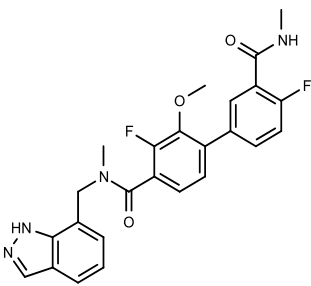
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 343 |
|    | 344 |
|   | 345 |
|  | 346 |
|  | 347 |

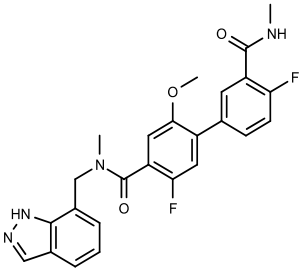
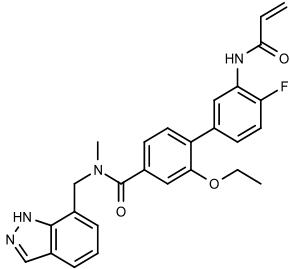
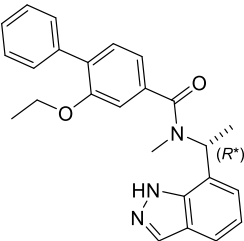
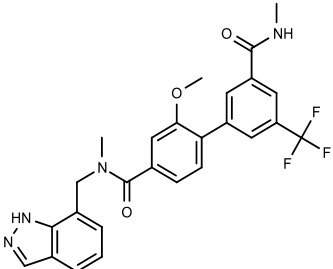
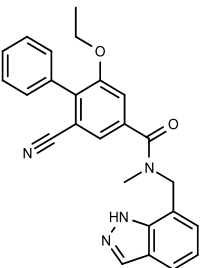
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 348 |
|    | 349 |
|   | 350 |
|  | 351 |
|  | 352 |

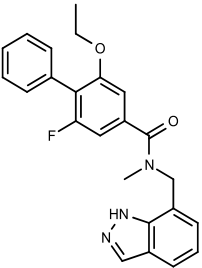
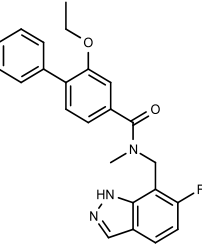
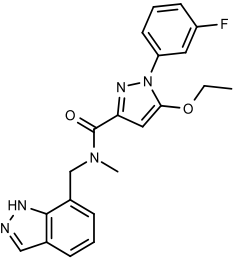
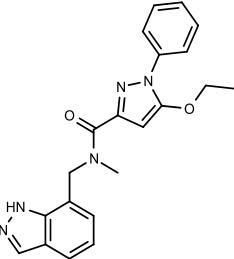
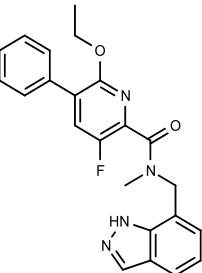
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 353 |
|    | 354 |
|   | 355 |
|  | 356 |
|  | 357 |

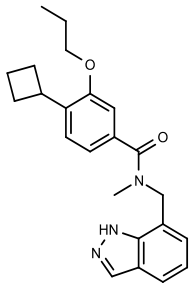
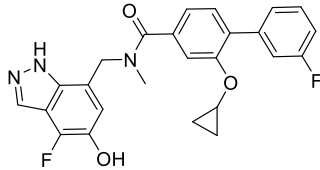
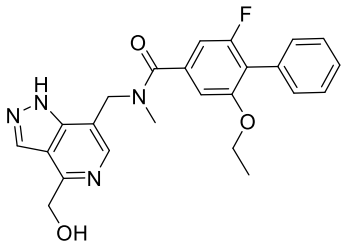
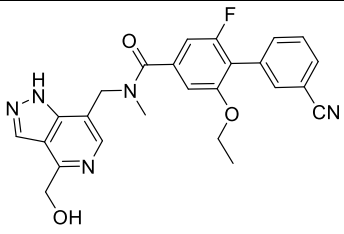
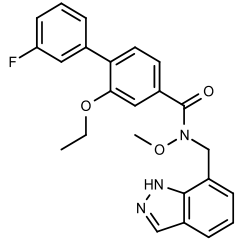
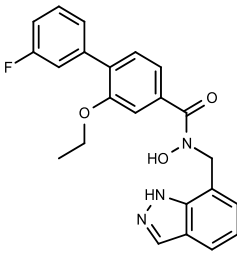
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 358 |
|    | 359 |
|   | 360 |
|  | 361 |
|  | 362 |

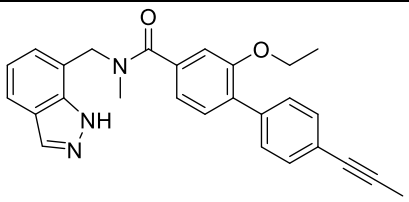
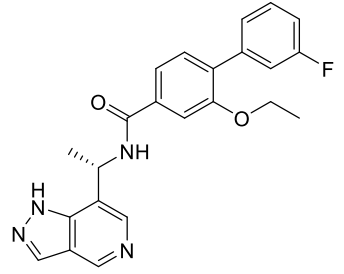
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 363 |
|    | 364 |
|   | 365 |
|  | 366 |
|  | 367 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 368 |
|    | 369 |
|   | 370 |
|  | 371 |
|  | 372 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 373 |
|    | 374 |
|   | 375 |
|  | 376 |
|  | 377 |

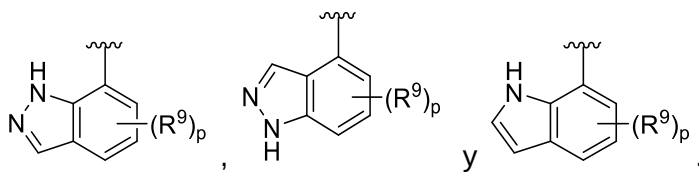
|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 378 |
|    | 379 |
|   | 380 |
|  | 381 |
|  | 382 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | 383 |
|    | 384 |
|    | 385 |
|   | 386 |
|  | 387 |
|  | 388 |

|                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | 389 |
|  | 390 |

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el compuesto con las fórmulas del presente documento tiene una de las siguientes estructuras centrales:



- 5 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros e isómeros ópticos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, y similares). La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Los centros quirales, de los cuales se conocen las configuraciones absolutas, están etiquetados con los prefijos *R* y *S*, asignados por el procedimiento de regla de secuencia estándar y precedidos, cuando es necesario, por los localizadores adecuados (*Pure & Appl. Chem.* 45, 1976, 11–30). Determinados ejemplos contienen estructuras químicas que se representan o etiquetan como (*R*<sup>\*</sup>) o (*S*<sup>\*</sup>). Cuando (*R*<sup>\*</sup>) o (*S*<sup>\*</sup>) se usa en el nombre de un compuesto o en la representación química del compuesto, se pretende transmitir que el compuesto es un solo isómero puro en ese estereocentro; sin embargo, no se ha establecido la configuración absoluta de ese estereocentro. Por lo tanto, un compuesto designado como (*R*<sup>\*</sup>) hace referencia a un compuesto que es un solo isómero puro en ese estereocentro con una configuración absoluta de (*R*) o (*S*), y un compuesto designado como (*S*<sup>\*</sup>) hace referencia a un compuesto que es un solo isómero puro en ese estereocentro con una configuración

absoluta de (*R*) o (*S*).

En general, es bien sabido en la técnica que cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento es un profármaco dentro del alcance de la presente descripción.

- 5 Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la invención pueden reemplazarse o sustituirse con
- 10 isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente descripción pueden ser reemplazados o sustituidos por deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de
- 15 deuterio. En la técnica se conocen métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos (Deuterium Labeling in Organic Chemistry de Alan F. Thomas (Nueva York, NY, Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange de Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling de James R. Hanson, Royal Society of Chemistry,
- 20 2011). Los compuestos etiquetados con isótopos pueden usarse en diversos estudios, tales como espectroscopía de NMR, experimentos de metabolismo y/o ensayos.

- En los compuestos proporcionados en el presente documento, se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa
- 25 específicamente como «H» o «hidrógeno», se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Además, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como «D» o «deuterio», se entiende que la posición tiene una abundancia de deuterio que es al menos 3000 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es de 0,015 % (es decir, al menos 45 % de incorporación
- 30 de deuterio).

En modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000

- (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

### Métodos de tratamiento

- 10 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método de inhibición del inflammasoma NLRP3 en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.
- En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de la inflamación en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad
- 15 con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.
- En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento del envejecimiento inflamatorio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.
- 20 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento del síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.
- En una modalidad, el CAPS se selecciona dentro del grupo que consiste en síndrome familiar
- 25 autoinflamatorio por frío, síndrome de Muckle-Wells y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal.
- En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad dermatológica en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente
- 30 documento.
- En una modalidad, la enfermedad dermatológica se selecciona dentro del grupo que consiste en psoriasis, urticaria, fotoenvejecimiento de la piel y eccema.
- En el presente documento también se proporciona un método de uso de los compuestos

proporcionados en el presente documento para el tratamiento o la mejora del envejecimiento o una afección relacionada con el envejecimiento que afecta negativamente la longevidad o la calidad de vida, donde la afección relacionada con el envejecimiento que afecta negativamente la longevidad o la calidad de vida se selecciona dentro del grupo que consiste en inflamación, anemia, hiperglucemia, dislipidemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, inmunosupresión, enfermedad hepática, sobrecarga de hierro, hipertrigliceridemia, deterioro de la integridad de la piel, cicatrización de heridas, cicatrización, dolor, alergias, trastornos y problemas del sueño, trastornos y problemas gastrointestinales, inflamación tipo Th1, inflamación tipo Th2, una enfermedad inflamatoria con proliferación de linfocitos B dependiente de linfocitos T, proliferación de linfocitos B dependiente de linfocitos T, alergia, asma, aterosclerosis, autoinmunidad, hipercolesterolemia, inflamación crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Crohn, respuestas cutáneas al daño tisular, fibrosis, oncología hematológica, enfermedades metabólicas, enfermedad cardiovascular, trasplante de órganos, psoriasis, fibrosis hepática, dermatitis, fibrosis pulmonar, respuestas pulmonares a infecciones respiratorias, restenosis, artritis reumatoide, sarcoidosis, biología del estroma en tumores, lupus eritematoso sistémico (SLE, por su sigla en inglés), colitis ulcerosa, inflamación vascular y enfermedades impulsadas o exacerbadas por uno o más factores seleccionados dentro del grupo que consiste en actina de músculo liso alfa ( $\alpha$ SMA), CD40, CD69, colágeno I, colágeno III, decorina, e-selectina, eotaxina 3 (CCL26), proliferación de fibroblastos, isotipo DR del antígeno leucocitario humano (HLA-DR), inmunoglobulina G, proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10/CXCL10), quimioatrayente alfa de linfocitos T inducibles por interferón (I-TAC/CXCL11), interleucina (IL)-1, IL-1.alfa., IL-2, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-17A, IL-17F, queratina 8/81, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, por su sigla en inglés), metaloproteinasa de matriz (MMP)-1, MMP-9, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1, por su sigla en inglés), monocina inducida por interferón gamma (MIG/CXCL9), inhibidor de la activación de plasminógenos 1 (PAI-1, por su sigla en inglés), prostaglandina E2 (PGE2), proliferación de células A, T o B de carácter amiloide en suero, activador del plasminógeno tisular (tPA, por su sigla en inglés), factor de necrosis tumoral alfa (TNF.alfa.), molécula de adhesión de células vasculares (VCAM- 1) y factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2, por su sigla en inglés), que comprende: administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto proporcionado en el presente documento.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para revertir un proceso

de envejecimiento normal en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para revertir un proceso de envejecimiento normal en un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para prolongar la vida de un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica  
10 de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En incluso otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método para prolongar la vida de un sujeto que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto proporcionado en el  
15 presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de enlentecimiento y mitigación del proceso de envejecimiento en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de inhibición o modulación de la vía proinflamatoria en una célula que comprende poner en contacto a la célula con un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de inhibición o modulación de NLRP3 en una célula que comprende  
25 poner en contacto a la célula con un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El tratamiento de una célula (*in vitro* o *in vivo*) que expresa un inflamasoma NLRP3 con un compuesto proporcionado en el presente documento puede dar como resultado la inhibición de la vía proinflamatoria y la inhibición de episodios posteriores relacionados con la vía de  
30 señalización, tales como la inflamación o el envejecimiento inflamatorio.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad neurosensorial en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente

documento.

En una modalidad, la enfermedad neurosensorial se selecciona dentro del grupo que consiste en pérdida auditiva, lesión auditiva y enfermedad ocular. En una modalidad, la enfermedad ocular es una lesión del nervio óptico y de la retina.

- 5 En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de un trastorno inflamatorio en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.

En una modalidad, el trastorno inflamatorio se selecciona dentro del grupo que consiste en alergia, asma, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad celíaca, inflamación crónica, glomerulonefritis, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión previa a la perfusión, infección por SARS-CoV-2, rechazo de trasplantes, enfermedades cardíacas, diabetes, artritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), gota, enfermedad de las arterias coronarias, artritis reumatoide, trastornos intestinales y síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS).

- 15 En otra modalidad, el trastorno inflamatorio es una enfermedad neuroinflamatoria. En aun otra modalidad, el trastorno inflamatorio es una inflamación del oído interno.

En una modalidad, una inflamación crónica comprende una inflamación tisular. La inflamación tisular es una inflamación crónica que se limita a un tejido u órgano en particular. En una modalidad, una inflamación tisular comprende, p. ej., una inflamación de la piel, una inflamación ocular, una inflamación muscular, una inflamación de los tendones, una inflamación de los ligamentos, una inflamación de los huesos, una inflamación de los cartílagos, una inflamación de los pulmones, una inflamación del corazón, una inflamación del hígado, una inflamación del páncreas, una inflamación de los riñones, una inflamación de la vejiga, una inflamación del estómago, una inflamación intestinal, una inflamación de las neuronas y una inflamación del cerebro.

En otra modalidad, una inflamación crónica comprende una inflamación sistémica. Aunque los procesos implicados son idénticos a los de la inflamación tisular, la inflamación sistémica no se limita a un tejido en particular, sino que, de hecho, abruma al cuerpo y afecta al endotelio y a otros sistemas de órganos. Cuando se debe a una infección, se aplica el término «sepsis», y el término «bacteriemia» se aplica específicamente a la sepsis bacteriana y «viremia» se aplica específicamente a la sepsis viral. La vasodilatación y la disfunción orgánica son problemas graves asociados a una infección generalizada que puede provocar un choque séptico y la muerte.

En aun otra modalidad, una inflamación crónica comprende una artritis. La artritis incluye un grupo de afecciones que involucran daño a las articulaciones del cuerpo debido a la inflamación del sinovio, lo cual incluye, de modo no taxativo, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías como la espondilitis anquilosante, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis psoriásica, artritis enteropática artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Whipple y enfermedad de Behcet, artritis séptica, gota (que también se conoce como artritis gotosa, sinovitis por cristales, artritis metabólica), pseudogota (enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio) y enfermedad de Still. La artritis puede afectar una sola articulación (monoartritis), de dos a cuatro articulaciones (oligoartritis) o cinco o más articulaciones (poliartritis) y puede ser una enfermedad autoinmunitaria o no autoinmunitaria.

En incluso otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la edad en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.

En una modalidad, el trastorno relacionado con la edad se selecciona dentro del grupo que consiste en neurodegeneración, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, diabetes, osteoporosis, osteoartritis, deterioro cognitivo, demencia, fragilidad, cataratas, artritis, obesidad, hipertensión, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, dislipidemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular, enfermedad respiratoria, enfermedad renal, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Alzheimer, disfunción cardíaca diastólica, hipertrofia prostática benigna, aneurisma de la aorta y enfisema.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una afección metabólica en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.

En una modalidad, la afección metabólica se selecciona dentro del grupo que consiste en diabetes, obesidad, fibrosis quística e hipertiroidismo.

En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.

En una modalidad, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona dentro del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,

esclerosis múltiple (MS, por su sigla en inglés), esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y enfermedad de Batten.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno del oído interno en un sujeto que lo necesite, que comprende  
5 administrar al individuo una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento.

En una modalidad, la enfermedad o el trastorno del oído interno se selecciona dentro del grupo que consiste en pérdida auditiva, deficiencia auditiva, vértigo, enfermedad de Meniere y tinnitus. En otra modalidad, la enfermedad del oído interno es la pérdida de audición. En aun  
10 otra modalidad, la enfermedad del oído interno es una deficiencia auditiva.

En otra modalidad, la pérdida de audición está relacionada con la edad, es inducida por el ruido o es el resultado de una infección viral. En aun otra modalidad, la infección viral es el virus del Zika o coronavirus.

La potencia del inhibidor también puede determinarse a partir del valor de  $IC_{50}$ . Un compuesto  
15 con un valor de  $IC_{50}$  más bajo, determinado en condiciones considerablemente similares, es un inhibidor más potente en relación con un compuesto con un valor de  $IC_{50}$  más alto.

En una modalidad de los métodos, el sujeto es un ser humano.

En otro aspecto, en la descripción se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la fabricación de un  
20 medicamento para tratar o prevenir una enfermedad en la que cumple una función el inflammasoma NLRP3.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una afección seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, enfermedades  
25 con mediación inmunológica, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades hormonales, alergias, asma y enfermedad de Alzheimer. En otras modalidades, esa afección se selecciona de entre un trastorno proliferativo y un trastorno neurodegenerativo.

Un aspecto de la presente descripción proporciona compuestos que son útiles para el  
30 tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anormal. Esas enfermedades incluyen, de modo no taxativo, una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa y una enfermedad neurodegenerativa. Los ejemplos de enfermedades proliferativas e hiperproliferativas incluyen, de modo no taxativo,

el cáncer.

Por lo tanto, en un aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto descrito en el presente documento, o

5 una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en cáncer de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón,

10 hueso, colon, colorrectal, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, enfermedad de Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon, recto, intestino grueso, recto, cerebro y

15 sistema nervioso central, leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia.

En otra modalidad, el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en mieloma, linfoma o un cáncer seleccionado de entre gástrico, renal, de cabeza y cuello, orofaríngeo, cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés), endometrial, hepatocarcinoma, linfoma no hodgkiniano y pulmonar.

20 En una modalidad, el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer pulmonar, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, carcinoma hepatocelular, melanoma, sarcoma, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de mama.

En una modalidad, el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en tumores,

25 neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, los cánceres incluyen, de modo no taxativo, mesotelioma, leucemias y linfomas tales como linfomas cutáneos de linfocitos T (CTCL, por su sigla en inglés), linfomas no cutáneos de linfocitos T periféricos, linfomas asociados al virus linfotrófico de linfocitos T humanos (HTLV, por su sigla en inglés) tales como leucemia/linfoma de linfocitos T adultos (ATLL, por su sigla

30 en inglés), linfoma de linfocitos B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas y mieloma múltiple, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfática aguda (ALL, por su sigla en inglés), leucemia linfática crónica (CLL, por su sigla en inglés), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma

de leucemia de linfocitos T adultos, leucemia mieloide aguda (AML, por su sigla en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por su sigla en inglés) o carcinoma hepatocelular. Otros ejemplos incluyen síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes en adultos tales como cánceres de cabeza y cuello (p. ej., oral, laríngeo, nasofaríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (p. ej., próstata, vejiga, renal, uterino, ovárico, testicular), cáncer pulmonar (p. ej., microcítico y no microcítico), cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (p. ej., meduloblastoma, meningioma, etc.) y cáncer de hígado. Otros ejemplos de formas de cáncer que pueden tratarse con los compuestos en cuestión incluyen, de modo no taxativo, cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de glándula salival, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer de paratiroides y cáncer de hipófisis.

Otros cánceres en los que los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma poliposo adenomatoso familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, o melanoma. Además, los cánceres incluyen, de modo no taxativo, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma de tiroides medular y papilar), carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de cuello uterino, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, coriocarcinoma, carcinoma de testículo, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basaloma, teratoma, retinoblastoma, melanoma de coroides, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso de uno o más compuestos de la descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, lo cual incluye, de modo no taxativo, los diversos tipos de cánceres descritos en el presente documento.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción son útiles para tratar el cáncer, tal como el cáncer colorrectal, de tiroides, de mama y pulmonar; y trastornos

- mieloproliferativos, tales como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome hipereosinofílico, leucemia mielomonocítica juvenil y mastocitosis sistémica. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción son útiles para tratar trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia promielocítica aguda y leucemia linfocítica aguda (ALL).

#### Administración / dosificaciones / formulaciones

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

- Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico para la administración parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentra el agua, la solución de Ringer, USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, lo cual incluye los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es conveniente retrasar la absorción del

fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño y la forma del cristal. De manera alternativa, la absorción

5 retrasada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar al mezclar los compuestos de la presente descripción con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera

10 para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o

15 azúcar de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

Los compuestos activos también pueden encontrarse en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y

20 otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En esas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Esas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para la formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación

25 de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de amortiguación.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente descripción incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos,

30 soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o agente de amortiguación que pueda ser necesario. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones también se contemplan dentro del alcance

de la presente descripción.

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente descripción, 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 estos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de la presente descripción, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos.

- 10 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Esas formas de dosificación pueden prepararse al disolver o dispensar el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse ya sea al proporcionar una membrana de control de la velocidad o al dispersar el
- 15 compuesto en una matriz polimérica o un gel.

Los compuestos de la presente descripción pueden administrarse por vía intratimpánica, donde se pasa una aguja larga y estrecha a través del canal auditivo y a través del tímpano para administrar medicamentos en el espacio del oído medio donde son absorbidos por el oído interno.

- 20 De acuerdo con los métodos de tratamiento de la presente descripción, se tratan o previenen trastornos en un sujeto, tal como un ser humano u otro animal, mediante la administración al sujeto de una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la descripción, en las cantidades y duraciones que sean necesarias para lograr el resultado deseado. La expresión «cantidad con eficacia terapéutica» de un compuesto de la descripción, tal como se usa en el
- 25 presente documento, significa una cantidad suficiente del compuesto para disminuir los síntomas de un trastorno en un sujeto. Como se entiende bien en las técnicas médicas, una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente descripción tendrá una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

- En general, los compuestos de la descripción se administrarán en cantidades con eficacia
- 30 terapéutica a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad con eficacia terapéutica puede variar mucho dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. En

general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios a nivel sistémico en dosis diarias de alrededor de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en los mamíferos más grandes, p. ej., seres humanos, se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 100 mg, administrados convenientemente, p. ej., en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retrasada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden desde aprox. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

En determinadas modalidades, una cantidad o dosis terapéutica de los compuestos de la presente descripción puede oscilar entre alrededor de 0,1 mg/kg y alrededor de 500 mg/kg, de manera alternativa de alrededor de 1 a alrededor de 50 mg/kg. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente descripción comprenden la administración a un paciente que necesita ese tratamiento de alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg del o de los compuestos de la presente descripción por día en dosis únicas o múltiples. Las cantidades o dosis terapéuticas también variarán según la vía de administración, así como la posibilidad de uso conjunto con otros agentes.

Tras la mejora de la afección de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, una composición o una combinación de la presente descripción, si es necesario. Posteriormente, la dosis y/o la frecuencia de administración pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el estado mejorado; cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado, el tratamiento debe suspenderse. Sin embargo, el sujeto puede requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente descripción lo decidirá el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. La dosis inhibidora específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno en tratamiento y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares muy conocidos en la técnica médica.

La descripción también proporciona una combinación farmacéutica, p. ej., un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la descripción tal como se describe en el presente documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b)

al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores de iones; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteínas séricas, tales como la seroalbúmina humana; sustancias de amortiguación tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio; mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina; hidrogenofosfato disódico; hidrogenofosfato de potasio; cloruro de sodio; sales de cinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; poliacrilatos; ceras; polímeros de bloques de polietilenopolioxipropileno; grasa de lana; azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como 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 cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de amortiguación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones amortiguadoras de fosfato. Además, también puede haber presencia de lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador. Los inhibidores de la proteína cinasa o las sales farmacéuticas de estos pueden formularse en composiciones farmacéuticas para su administración a animales o seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad del inhibidor de proteína eficaz para tratar o prevenir una afección mediada por la proteína quinasa y un vehículo farmacéuticamente aceptable, son otras modalidades de la presente descripción.

### Kits

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad del inflammasoma NLRP3 seleccionado de entre uno o más compuestos de los descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables

de estos, e instrucciones para el uso en el tratamiento de un trastorno asociado a los inflamasomas NLRP3.

En otro aspecto, en la descripción se proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la actividad del inflamasoma NLRP3 seleccionado de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otro aspecto, en el presente documento se proporciona un kit que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones descritas en el presente documento. Las personas expertas en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, mediante nada más que los experimentos habituales, muchos equivalentes de los procedimientos, las modalidades, las reivindicaciones y los ejemplos que se describen en el presente documento.

Se consideró que esos equivalentes estaban dentro del alcance de la presente descripción y abarcados por las reivindicaciones anexadas. Por ejemplo, debe entenderse que las modificaciones en las condiciones de reacción, lo cual incluye, de modo no taxativo, los tiempos de reacción, el tamaño/volumen de reacción y los reactivos experimentales, tales como los disolventes, los catalizadores, las presiones, las condiciones atmosféricas, p. ej., atmósfera de nitrógeno y agentes reductores/oxidantes, con alternativas reconocidas en la técnica y el uso de nada más que los experimentos habituales, se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud.

Se ha de entender que, siempre que se proporcionen valores e intervalos en el presente documento, todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos están destinados a estar incluidos dentro del alcance de la presente descripción. Además, la presente solicitud también contempla todos los valores dentro de estos intervalos, así como los límites superior o inferior de un intervalo de valores.

Los ejemplos que siguen ilustrarán además aspectos de la presente descripción. Sin embargo, no son de ninguna manera una limitación de las indicaciones de la presente descripción tal como se establece.

## EJEMPLOS

Los compuestos y métodos descritos en el presente documento se ilustrarán de manera adicional mediante los ejemplos que siguen, que no deben interpretarse como una limitación adicional. La práctica de la presente descripción empleará, a menos que se indique de otra

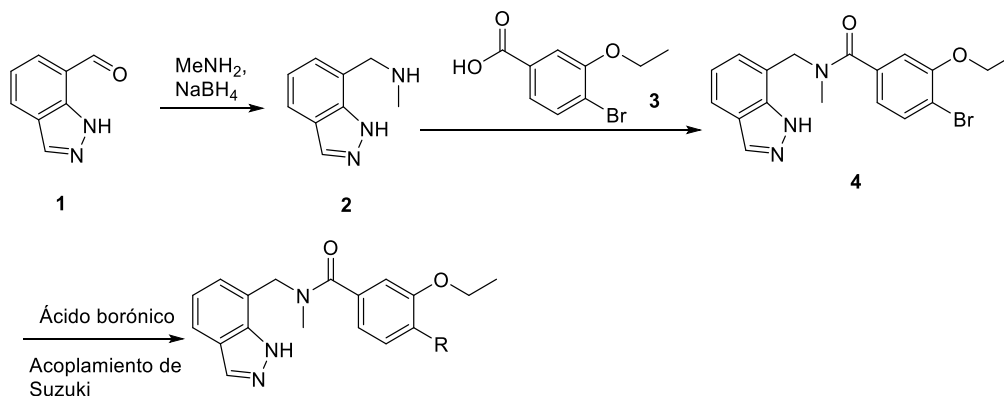
manera, técnicas convencionales de síntesis orgánica, biología celular, cultivo celular y biología molecular, que son conocidas en la técnica.

### Abreviaturas

|    |       |                                                   |
|----|-------|---------------------------------------------------|
| 5  | ACN   | acetonitrilo                                      |
|    | AcOH  | ácido acético                                     |
|    | DCM   | diclorometano                                     |
|    | DMAP  | 4-dimetilaminopiridina                            |
|    | DMF   | dimetilformamida                                  |
| 10 | DMSO  | sulfóxido de dimetilo                             |
|    | dppf  | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno                 |
|    | EDCI  | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida       |
|    | EtOAc | acetato de etilo                                  |
|    | EtOH  | etanol                                            |
| 15 | HPLC  | cromatografía de líquidos de alto rendimiento     |
|    | LCMS  | cromatografía de líquidos-espectrometría de masas |
|    | MeOH  | metanol                                           |
|    | NMR   | resonancia magnética nuclear                      |
|    | PE    | éter de petróleo                                  |
| 20 | THF   | tetrahidrofurano                                  |
|    | TLC   | cromatografía de capa fina                        |

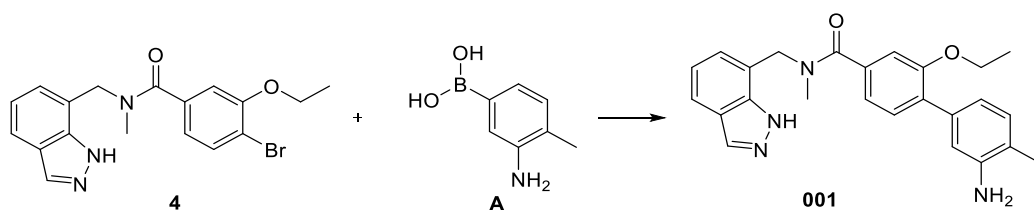
### Ejemplo 1: Procedimientos sintéticos

#### 25 Esquema 1.



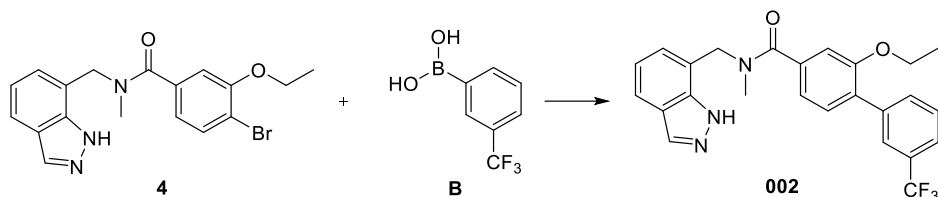
A una solución del compuesto **1** (4 g, 27,37 mmol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se le añadió AcOH (164,36 mg, 2,74 mmol, 156,54  $\mu$ L, 0,1 eq) y MeNH<sub>2</sub> en MeOH (2 M, 41,05 mL, 3 eq), la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h, luego se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,14 g, 30,11 mmol, 1,1 eq) en porciones a 0 °C, luego la reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La LCMS demostró que se completó la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **2** (5 g, en bruto) como un aceite amarillo. **LCMS**: m/z = 162,2 (M+H<sup>+</sup>).

A una solución del compuesto **3** (1 g, 4,08 mmol, 1 eq) en DCM (20 mL) se le añadió EDCI (1,02 g, 5,30 mmol, 1,3 eq), DMAP (49,85 mg, 408,05  $\mu$ mol, 0,1 eq) y el compuesto **2** (1,97 g, 12,24 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La LCMS demostró que se completó la reacción. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 10/1 a 1/1, producto deseado Rf=0,6). El compuesto **4** (1,2 g, 3,09 mmol, rendimiento del 75,74 %, pureza del 100 %) se obtuvo como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y H-NMR. **LCMS**: m/z = 387,9 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,21 - 7,98 (m, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,03 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

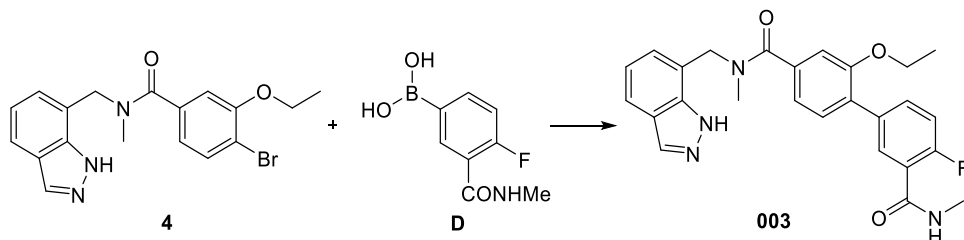


A una mezcla de compuesto **4** (80 mg, 206,05  $\mu$ mol, 1 eq), compuesto **A** (46,34 mg, 247,26  $\mu$ mol, 1,2 eq, HCl), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85,43 mg, 618,15  $\mu$ mol, 3 eq) en dioxano (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0,2 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33,65 mg, 41,21  $\mu$ mol, 0,2 eq) en atmósfera de N<sub>2</sub> y luego la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La LCMS: m/z = 415,0(M+H<sup>+</sup>) mostró que **4** se consumió por completo y se detectó la masa deseada. A la mezcla de reacción se le añadió resina de tiourea y luego la mezcla se agitó durante 4 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 30 %-60 %, 10 min), la solución purificada se liofilizó

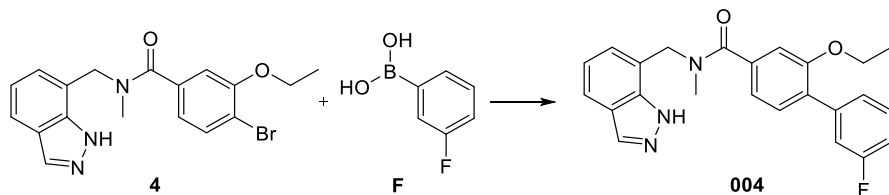
para proporcionar un sólido negro-marrón. El compuesto **001** (21,2 mg, 50,64  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 24,58 %, pureza del 99,02 %) se obtuvo como un sólido negro-marrón. Confirmación de LCMS y  $^1\text{H}$  NMR. **LCMS**:  $m/z = 415,5$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{METANOL-}d_4$ )  $\delta = 8,13$  (br s, 1H), 7,78 (br d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,30 (br d,  $J = 2,9$  Hz, 2H), 7,20 - 6,98 (m, 6H), 4,97 (br s, 2H), 4,04 (br d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,01 (br s, 3H), 2,30 (br s, 3H), 1,35 (br s, 3H).



El compuesto **002** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el Compuesto **4** y el Compuesto **B** como materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **002** (15,4 mg, 33,66  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 16,34 %, pureza del 99,126 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 454,3$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta = 8,51 - 8,02$  (m, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,65 - 7,46 (m, 3H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,22 - 7,02 (m, 3H), 4,98 (br s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,03 (br s, 3H), 1,36 (br s, 3H).



El Compuesto **003** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **4** y el Compuesto **D** como materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **003** (54,3 mg, 114,51  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 55,57 %, pureza del 97,112 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 461,3$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta = 8,33 - 8,12$  (m, 2H), 7,80 (br d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,68 (br d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,35 (br d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,21 - 7,06 (m, 4H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 4,99 (br s, 2H), 4,18 - 3,99 (m, 2H), 3,06 (br d,  $J = 4,6$  Hz, 3H), 3,02 (br s, 3H), 1,37 (br s, 3H).

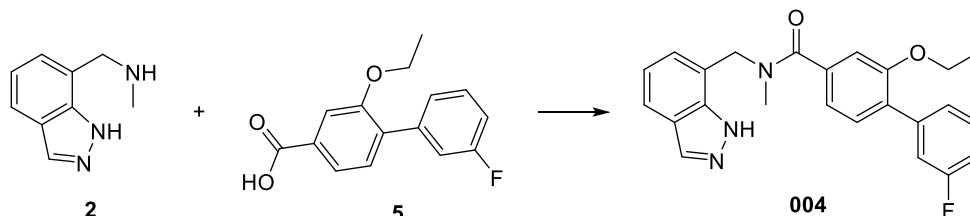


El Compuesto **004** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **4** y el Compuesto **F** como materiales de partida. Se obtuvo el Compuesto **004**

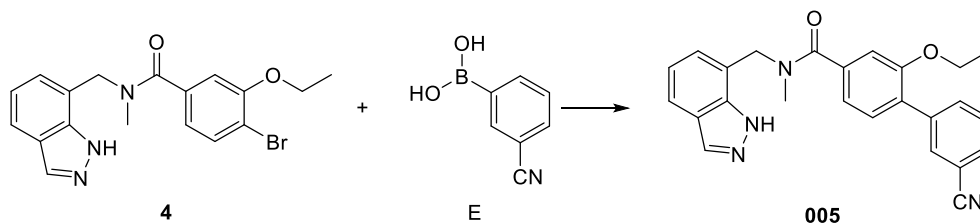
(14,8 mg, 36,51  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 17,72 %, pureza del 99,518 %) como un sólido amarillo.

**LCMS:**  $m/z = 404,3$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta = 8,35 - 7,99$  (m, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,31 (br d,  $J = 6,6$  Hz, 5H), 7,22 - 6,98 (m, 4H), 4,98 (br s, 2H), 4,07 (br d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 3,02 (br s, 3H), 1,37 (br s, 3H).

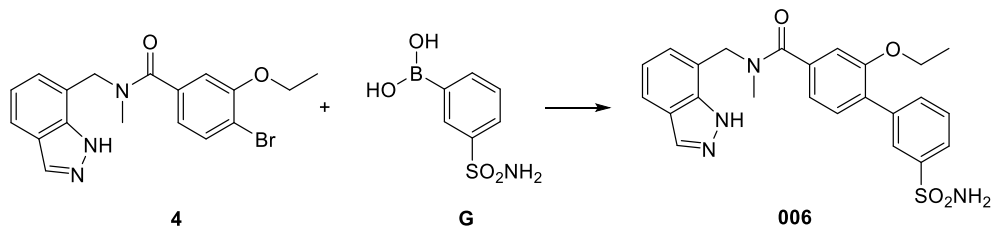
5 El compuesto **004** también se preparó mediante el protocolo indicado a continuación.



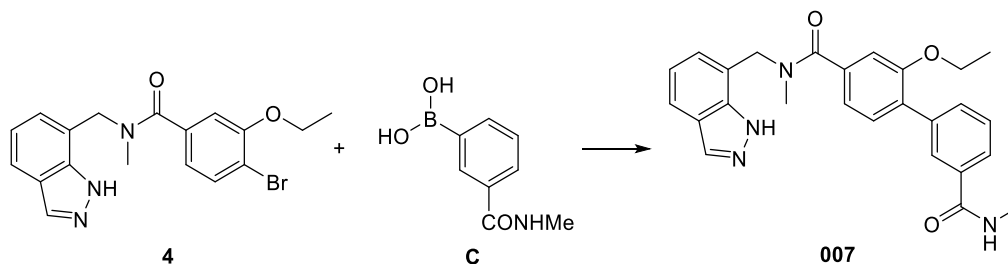
El Compuesto **004** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **4** con el Compuesto **2** y el Compuesto **5** como materiales de partida y el paso 1 a 30 °C durante 4 h. Se obtuvo el Compuesto **004** (130,32 mg, 552,74  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 59,40 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS:**  $m/z = 404,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta = 8,14$  (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,30 (s, 5H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (br dd,  $J = 2,7, 3,9$  Hz, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,18 - 3,99 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).



El Compuesto **005** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **4** y el Compuesto **E** como materiales de partida; sin embargo, el paso 1 se realizó a 100 °C durante 12 h y el paso 2 se realizó a 15 °C durante 12 h. Se obtuvo el Compuesto **005** (10,0 mg, 24,36  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 11,82 %, pureza del 100 %) como un sólido gris. **LCMS:**  $m/z = 411,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-}d$ )  $\delta = 8,37 - 8,01$  (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,64 (br d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,54 (br d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,32 (br s, 3H), 7,28 - 7,00 (m, 3H), 4,99 (br s, 2H), 4,10 (br d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,04 (br s, 3H), 1,38 (br s, 3H).

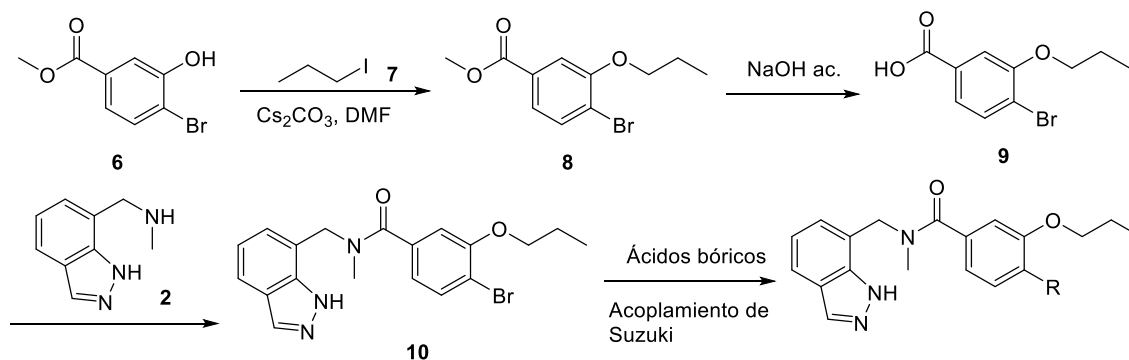


El Compuesto **006** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **4** y el Compuesto **G** como materiales de partida; sin embargo, el paso 1 se realizó a 100 °C durante 16 h y el paso 2 se realizó a 15 °C durante 12 h. El Compuesto **006** (34,2 mg, 72,66  $\mu$ mol, rendimiento del 35,27 %, pureza del 98,7 %) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 465,1 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,34 - 8,10 (m, 2H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,66 - 7,53 (m, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,00 (m, 3H), 5,00 (br s, 4H), 4,26 - 3,90 (m, 2H), 3,03 (br s, 3H), 1,38 (br s, 3H).



El Compuesto **007** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **4** y el Compuesto **C** como materiales de partida. Además, el paso 1 se realizó a 100 °C durante 16 h y el paso 2 a 100 °C durante 16 h. Se obtuvo el Compuesto **007** (13,8 mg, 30,25  $\mu$ mol, rendimiento del 14,68 %, pureza del 97,0 %) como un sólido gris. **LCMS**:  $m/z$  = 443,1 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,20 - 8,08 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,37 (br d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (br d,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,01 (m, 3H), 6,36 - 6,03 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,07 (br d,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 3,24 - 2,89 (m, 6H), 1,36 (br t,  $J$  = 6,2 Hz, 3H).

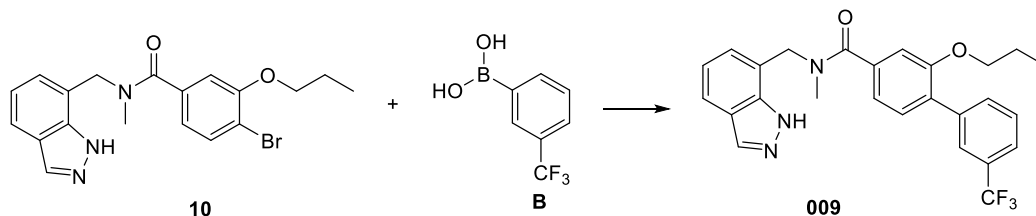
## Esquema 2.



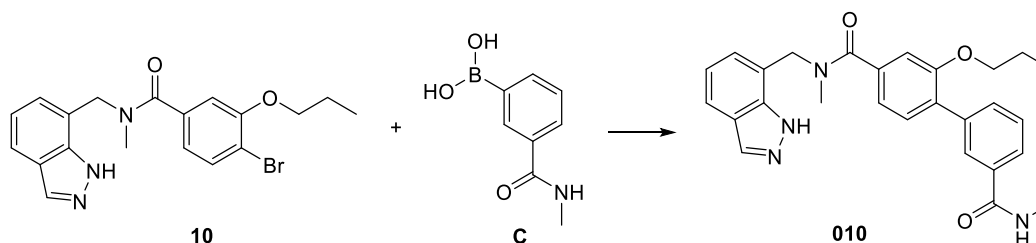
A una solución del compuesto **6** (5 g, 21,64 mmol, 1 eq) en DMF (50 mL) se añadió el compuesto **7** (5,52 g, 32,46 mmol, 3,17 mL, 1,5 eq) y  $Cs_2CO_3$  (7,05 g, 21,64 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La TLC (PE : EtOAc = 10 : 1,  $R_f$  = 0,5) demostró que el

material de partida se consumió por completo y se detectó un nuevo punto. La mezcla se filtró, y se recolectó el filtrado. El filtrado se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mLx4), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto al vacío. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. El compuesto **8** (5,14 g, 18,39 mmol, rendimiento del 84,96 %, pureza del 97,7 %) se obtuvo como un sólido negro-marrón, con confirmación mediante LCMS y <sup>1</sup>H NMR. **LCMS**: m/z = 273,0 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,77 (sxt, J = 7,0 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

12 h. Se obtuvo el compuesto **008** (19,8 mg, 44,91  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 25,81 %, pureza del 97,2 %) como un sólido rojo. **LCMS**:  $m/z = 429,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 12,95 - 12,64$  (m, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,29 (dd,  $J = 7,4, 15,2$  Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 6,66 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,83 - 4,36 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 0,87 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

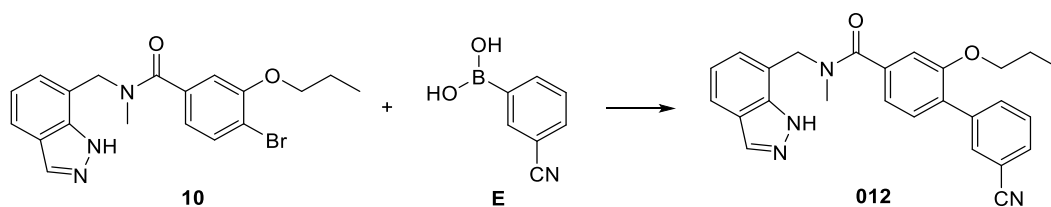


El Compuesto **009** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **10** y el Compuesto **B** como materiales de partida y el paso 2 a 20 °C durante 12 h. Se obtuvo el compuesto **009** (10,2 mg, 21,69  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 12,46 %, pureza del 99,4 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 468,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-d}$ )  $\delta = 8,31 - 8,11$  (m, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 3H), 7,44 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,02 (m, 3H), 5,01 (br s, 2H), 4,15 - 3,83 (m, 2H), 3,17 - 2,90 (m, 3H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 0,99 (br s, 3H).

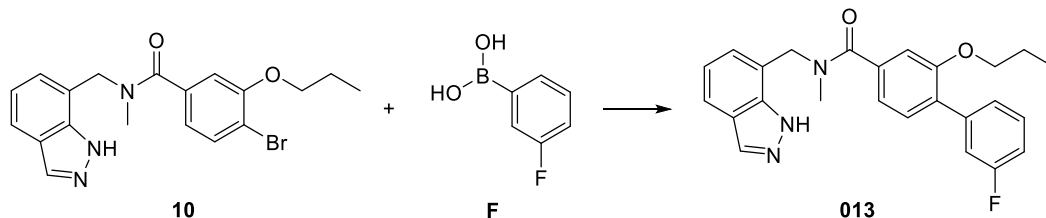


El Compuesto **010** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **10** y el Compuesto **C** como materiales de partida y el paso 2 a 20 °C durante 12 h. Se obtuvo el Compuesto **010** (20,3 mg, 44,33  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 25,48 % de rendimiento, pureza del 99,7 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 457,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-d}$ )  $\delta = 11,92$  (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,56 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,06 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,99 (t,  $J = 3,1$  Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,86 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,06 - 2,84 (m, 6H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 0,87 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

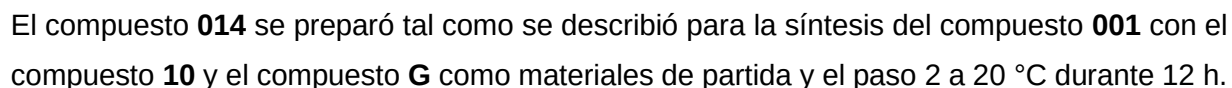
5



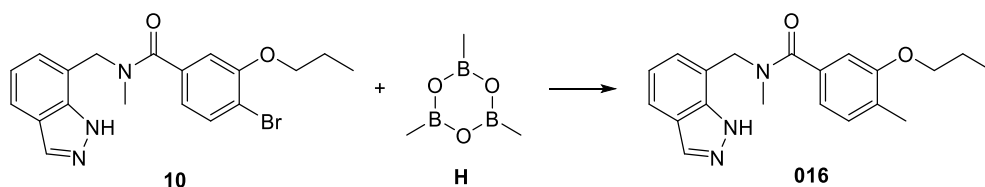
10



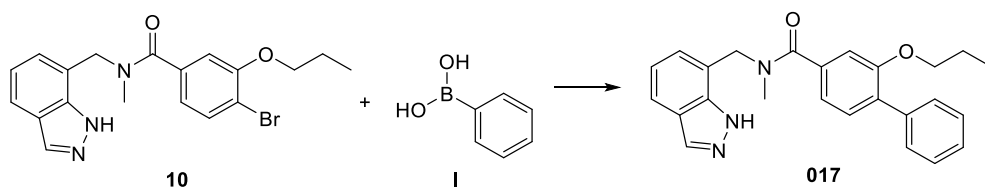
20



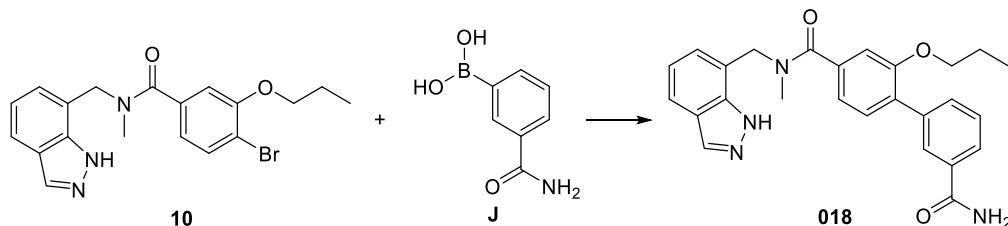
A una solución del compuesto **10** (50 mg, 124,29  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en THF (5 mL) se le añadió Pd/C (20 mg, 18,80  $\mu\text{mol}$ , pureza del 10 %, 1,51 e-1 eq) en atmósfera de  $\text{N}_2$ , la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h en atmósfera de  $\text{H}_2$  (250,55  $\mu\text{g}$ , 124,29  $\mu\text{mol}$ , 1 eq). La LCMS mostró que el material de partida se había consumido por completo y había una masa deseada del 70 %. La mezcla de reacción se filtró en atmósfera de  $\text{N}_2$ , el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex luna C18 150\*25mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 46 %-76 %, 10 min). La solución purificada se liofilizó. El compuesto **015** (21,5 mg, 66,48  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 53,49 %, pureza del 100 %) se obtuvo como un aceite incoloro, con confirmación mediante LCMS y  $^1\text{H}$  NMR. **LCMS**:  $m/z$  = 324,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,17 (s, 1H), 7,80 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,94 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,05 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H).



El compuesto **016** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **10** y el compuesto **H** como materiales de partida y el paso 2 a 20 °C durante 3 h. El compuesto **016** (24,7 mg, 72,40 umol, rendimiento del 41,61 %, pureza del 98,9 %) se obtuvo como un aceite negro-marrón. **LCMS**:  $m/z = 338,1$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,17$  (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,85 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,07 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).



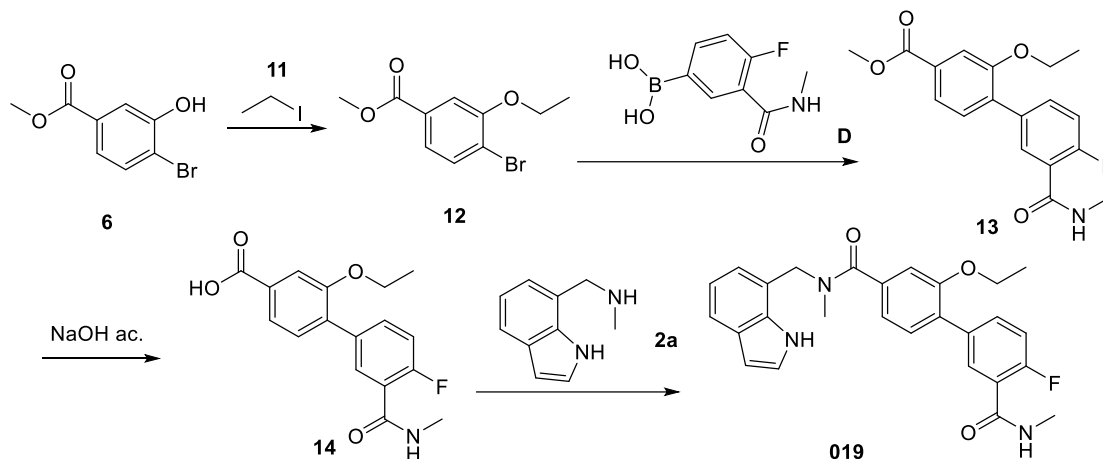
El compuesto **017** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **10** y el compuesto **I** como materiales de partida y el paso 2 a 20 °C durante 3 h. Se obtuvo el compuesto **017** (15,9 mg, 38,81 umol, rendimiento del 22,30 %, pureza del 97,5 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 400,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,37 - 8,02$  (m, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 6,99 (m, 3H), 5,17 - 4,89 (m, 2H), 3,99 (td,  $J = 1,3, 2,7$  Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,77 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2H), 1,06 - 0,93 (m, 3H).



El compuesto **018** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **10** y el compuesto **J** como materiales de partida y el paso 2 a 20 °C durante 12 h. Se obtuvo el compuesto **018** (17,5 mg, 39,55 umol, rendimiento del 22,73 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 443,3$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,18$  (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,84 - 7,76 (m, 2 H) 7,73 (d,  $J=7,46$  Hz, 1 H) 7,50 (t,  $J=7,40$  Hz, 1 H) 7,40 - 7,30 (m, 2 H) 7,17 (t,  $J=6,85$  Hz, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 6,33 - 6,02

(m, 1 H) 6,01 - 5,72 (m, 1 H) 5,06 - 4,92 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 1,74 (d,  $J=5,75$  Hz, 2 H) 0,96 (t,  $J=6,91$  Hz, 3 H).

### Esquema 3.



El compuesto **12** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **6** y el compuesto **11** como materiales de partida. El compuesto **12** (950 mg, 3,47 mmol, rendimiento del 80,14 %, pureza del 94,6 %) se obtuvo como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 260,9$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 7,78$  (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 1,9, 8,1$  Hz, 1H), 4,22 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,43 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

El compuesto **13** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **12** y el compuesto **D** como materiales de partida y el paso 1 a 90 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mLx4), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con PE: EtOAc = de 8:1 a 4:1. El compuesto **13** (480 mg, 1,43 mmol, rendimiento del 78,24 %, pureza del 98,6 %) se obtuvo como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 332,1$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8,36$  (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 2,3, 6,9$  Hz, 1H), 7,77 (ddd,  $J = 2,4, 5,0, 8,5$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 1,4, 7,9$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,7, 10,3$  Hz, 1H), 4,18 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,84 (d,  $J = 4,5$  Hz, 3H), 1,34 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

El compuesto **14** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **13** como material de partida y el paso 1 a 30 °C durante 1 h. El producto en bruto

se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. El compuesto **14** (315 mg, 962,94  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 66,47 %, pureza del 97,0 %) se obtuvo como un sólido amarillo.

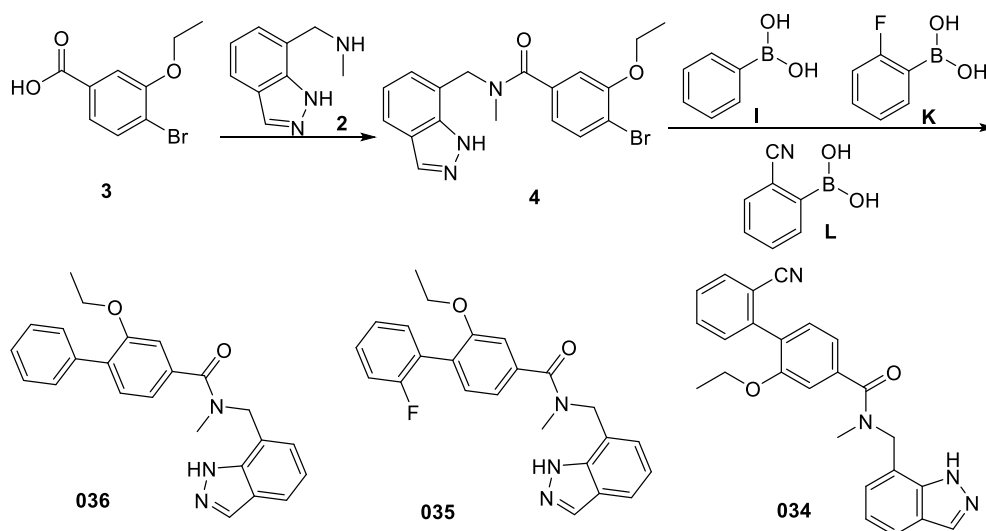
**LCMS:**  $m/z = 318,1$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 13,09$  (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,34 (t,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 4,12 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,79 (d,  $J = 4,3$  Hz, 3H), 1,29 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

El Compuesto **019** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **14** y el compuesto **2a** como materiales de partida. La mezcla se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA,

columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 49 %-79 %, 10 min), la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **019** (21,7 mg, 47,04  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 21,32 %, pureza del 99,6 %) como un sólido blanco.

**LCMS:**  $m/z = 460,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta = 10,44$  (s, 1H), 8,28 (dd,  $J = 2,3, 7,6$  Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 6H), 1,37 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

#### Esquema 4



A una solución de compuesto **2** y compuesto **3** (456,13 mg, 2,32 mmol, 1,2 eq) en dioxano (5 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,6 mL) se le añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (315,19 mg, 385,96  $\mu\text{mol}$ , 0,2 eq), la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La LCMS mostró que quedaba la mayor parte del material de partida, luego se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (533,42 mg, 3,86 mmol, 2 eq), la mezcla se agitó

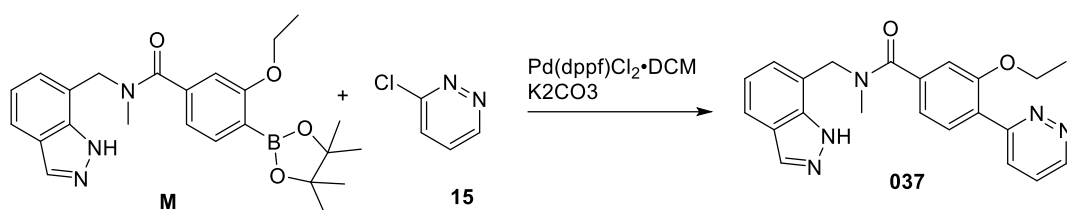
a 90 °C durante 4 h. La LCMS demostró que se consumió completamente el material de partida. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en  
 5 bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 1/0 a 1/1, producto deseado R<sub>f</sub>=0,6). Se obtuvo el compuesto **4** (630 mg, en bruto) como un aceite amarillo. **LCMS**: m/z = 331,9 (M+H<sup>+</sup>)

El Compuesto **036** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **4** y el compuesto **I** como materiales de partida. Además, el paso 1 se realizó a  
 10 90 °C durante 12 h y el paso 2 a 15 °C durante 12 h. Se obtuvo el compuesto **036** (16,71 mg, 43,35 umol, rendimiento del 42,08 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 386,1 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 7,10 - 6,97 (m, 3H), 4,97 - 4,84 (m, 2H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 3,02 - 2,88 (m, 3H), 1,34 - 1,21 (m, 3H).

15 El Compuesto **035** se preparó tal como se describió para la síntesis del Compuesto **001** con el Compuesto **4** y el Compuesto **K** como materiales de partida. Además, el paso 1 se realizó a 90 °C durante 12 h y el paso 2 a 15 °C durante 12 h. Se obtuvo el Compuesto **035** (5,48 mg, 13,58 umol, rendimiento del 13,18 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 404,1 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,16 - 6,92 (m, 5H), 4,96 - 4,86 (m, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H),  
 20 2,99 - 2,90 (m, 3H), 1,26 - 1,19 (m, 3H)

El compuesto **034** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **4** y el compuesto **L** como materiales de partida. Además, el paso 1 se realizó a 90 °C durante 12 h y el paso 2 a 15 °C durante 12 h. Se obtuvo el compuesto **034** (8,62 mg,  
 25 21,00 umol, rendimiento del 20,38 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z=411,1(M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,28 - 8,04 (m, 1H), 7,90 - 7,71 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,06 (m, 3H), 5,13 - 4,90 (m, 2H), 4,21 - 4,04 (m, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 3H).

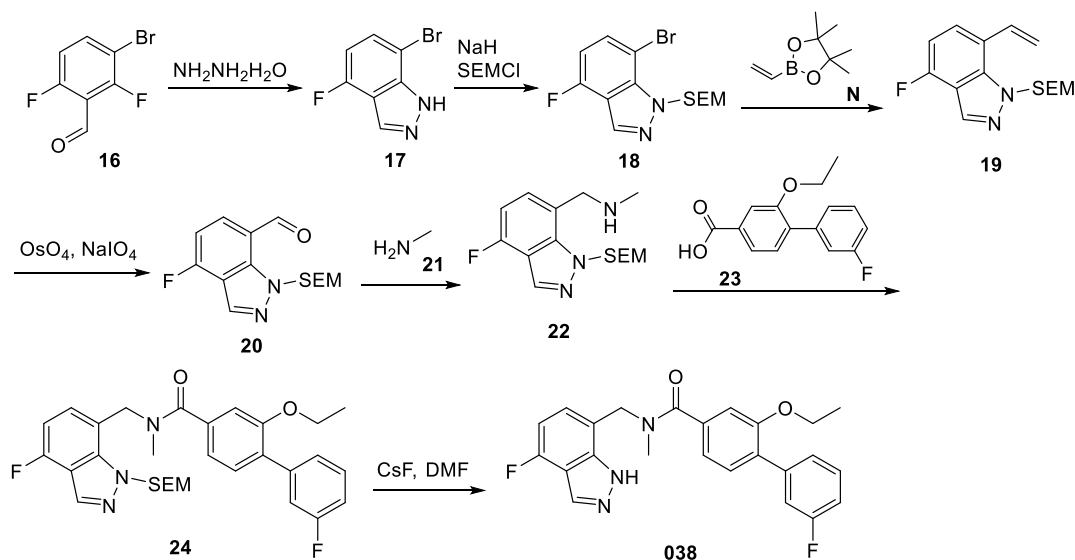
30 **Esquema 5.**



El compuesto **037** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **M** y el compuesto **15** como materiales de partida. Además, el paso 1 se realizó a 90 °C durante 12 h y el paso 2 a 15 °C durante 12 h. Se obtuvo el compuesto **037** (6,46 mg, 16,67  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 18,15 %, pureza del 100 %) como un sólido rojo. **LCMS**:  $m/z=388,1$  ( $M+H^+$ ),  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 9,11 - 9,02 (m, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 3H), 4,97 - 4,84 (m, 2H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 3H), 1,34 - 1,26 (m, 3H).

10

### Esquema 6.



A una solución del compuesto **16** (5 g, 22,62 mmol, 1 eq) en DMSO (50 mL) se le añadió  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (4,53 g, 90,50 mmol, 4,40 mL, 4 eq), la mezcla se agitó a 130 °C durante 12 h. La LCMS mostró que había una masa deseada. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL\*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL\*4), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluida con

15

éter de petróleo/acetato de etilo = de 6 : 1 a 4 : 1. El compuesto **17** (1,05 g, 4,51 mmol, rendimiento del 19,94 %, pureza del 92,4 %) se obtuvo como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y  $^1\text{H}$  NMR. **LCMS**:  $m/z = 215,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 13,84$  (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J = 4,3, 8,2$  Hz, 1H), 6,90 (dd,  $J = 8,5, 9,6$  Hz, 1H)

A una solución del compuesto **17** (1,05 g, 4,88 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se le añadió SEM-Cl (1,22 g, 7,32 mmol, 1,30 mL, 1,5 eq) y NaH (390,62 mg, 9,77 mmol, pureza del 60 %, 2 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS demostró que había la masa deseada. La mezcla se neutralizó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). La capa orgánica combinada se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo = de 6 : 1 a 5 : 1. El Compuesto **18** (1,5 g, en bruto) se obtuvo como un aceite incoloro, con confirmación mediante LCMS. **LCMS**:  $m/z = 347,0$  ( $M+2+H^+$ )

El compuesto **19** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **19** con el compuesto **18** y el compuesto **N** como materiales de partida y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo = de 15 : 1 a 14 : 1. El Compuesto **19** se obtuvo como un aceite incoloro. **LCMS**:  $m/z = 293,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,15 - 8,09$  (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 6,86 (dd,  $J = 8,2, 9,2$  Hz, 1H), 5,87 - 5,81 (m, 2H), 5,74 (dd,  $J = 1,3, 17,2$  Hz, 1H), 5,46 (dd,  $J = 1,1, 10,9$  Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J = 7,7, 8,8$  Hz, 2H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,01 - -0,04 (m, 9H)

A una solución del compuesto **19** (220 mg, 752,33  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en acetona (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) se le añadió  $\text{OsO}_4$  (19,13 mg, 75,23  $\mu\text{mol}$ , 3,90  $\mu\text{L}$ , 0,1 eq) y  $\text{NaIO}_4$  (804,58 mg, 3,76 mmol, 208,44  $\mu\text{L}$ , 5 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La TLC (PE : EtOAc = 5 : 1,  $R_f = 0,6$ ) demostró que el material de partida se consumió por completo y había un nuevo punto. La mezcla de reacción se vertió en  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  acuoso saturado (40 mL), la mezcla combinada se agitó durante 2 h, la solución resultante se extrajo con diclorometano (2x20 mL), la fase orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (PE : EtOAc = 5 : 1). El compuesto **20** (80 mg, 244,57  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 32,51 %, pureza del 90 %) se obtuvo como un aceite amarillo, con confirmación mediante  $^1\text{H}$  NMR.  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 10,36$  (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J = 5,4, 8,1$  Hz, 1H), 7,09 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,60 (t,  $J =$

8,1 Hz, 2H), 0,94 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 0,00 (s, 9H)

A una solución del compuesto **20** (70 mg, 237,77  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en MeOH (2 mL) se le añadió el compuesto **21** en MeOH (2 M, 356,66  $\mu\text{L}$ , 3 eq) y AcOH (1,43 mg, 23,78  $\mu\text{mol}$ , 1,36  $\mu\text{L}$ , 0,1 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se añadió a la mezcla  $\text{NaBH}_4$  (13,49 mg, 356,66  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La LCMS demostró que había la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL), luego se le añadió a la mezcla  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,05 g), la solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, la solución se trituro en DCM y MeOH y se recolectó mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (HCl, columna: 3\_Phenomenex Luna C18 75\*30 mm\*3  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua(HCl al 0,05 %)-ACN]; %B: 26 %-46 %, 9 min), la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **22** (50 mg, 161,58  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 67,95 %, pureza del 100 %) como un aceite blanco, con confirmación mediante LCMS. **LCMS**:  $m/z = 310,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

El compuesto **24** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **22** y el compuesto **23** como materiales de partida y el paso 1 a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (PE : EtOAc = 2 : 1). El compuesto **24** se obtuvo como un aceite blanco. **LCMS**:  $m/z = 574,3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$ )  $\delta = 8,02$  (s, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 4H), 7,16 - 6,81 (m, 5H), 5,88 - 5,51 (m, 2H), 5,27 - 5,00 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,53 - 3,29 (m, 2H), 3,16 - 2,90 (m, 3H), 1,16 - 1,00 (m, 2H), 0,85 - 0,56 (m, 3H), -0,17 (s, 9H)

A la solución del compuesto **24** (15 mg, 26,56  $\mu\text{mol}$ , pureza del 97,7 %, 1 eq) en DMF (1 mL) se le añadió CsF (40,35 mg, 265,63  $\mu\text{mol}$ , 9,79  $\mu\text{L}$ , 10 eq), la mezcla se agitó a 80 °C durante 48 h. La LCMS demostró que había la masa deseada. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 50 %-80 %, 10 min), la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **038** (5,2 mg, 12,34  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 46,45 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y  $^1\text{H}$  NMR. **LCMS**:  $m/z = 422,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$ )  $\delta = 12,36$  - 11,90 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 4H), 7,11 (dd,  $J = 4,6$ , 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 3H), 6,66 (dd,  $J = 7,8$ , 9,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,28 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

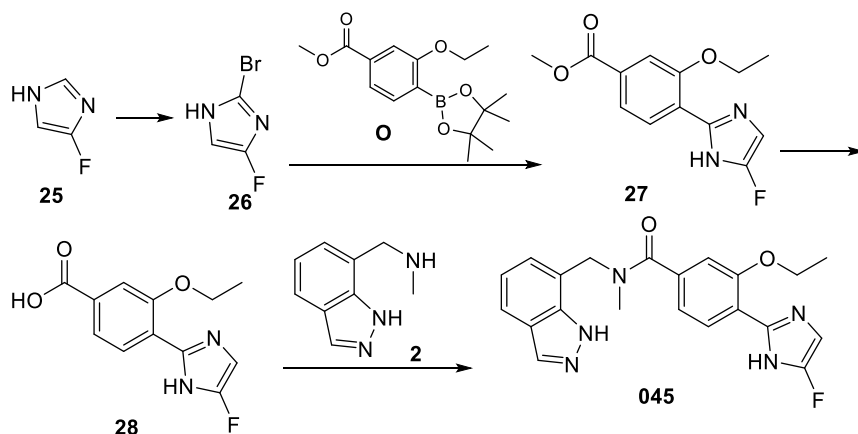
El **compuesto 147** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanco

(9,3 mg, 20,39  $\mu$ mol, rendimiento del 24,72 %, pureza del 99 %). **LCMS**:  $m/z$  = 452,2 ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,24 - 11,86 (m, 1H), 8,20 - 8,18 (m, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,20 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 3H), 6,73 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,06 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 3H), 1,36 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H).

El **compuesto 148** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanquecino (11,3 mg, 25,48  $\mu$ mol, rendimiento del 36,55 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z$  = 444,3 ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,60 - 11,41 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32 (br t,  $J$  = 7,9 Hz, 4H), 7,17 (br d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 3H), 6,71 (br d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,29 (br d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 1,36 (br t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (br d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 0,93 (br d,  $J$  = 3,4 Hz, 2H).

El **compuesto 149** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido marrón (3,4 mg, 7,46  $\mu$ mol, rendimiento del 21,55 %, pureza del 98,2 %). **LCMS**:  $m/z$  = 448,2 ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 1,37 (br t,  $J$ =6,88 Hz, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,48 (s, 3 H) 4,06 (br d,  $J$ =7,00 Hz, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 7,01 - 7,11 (m, 4 H) 7,25 (br d,  $J$ =7,00 Hz, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 4 H) 8,23 (s, 1 H) 11,87 - 12,21 (m, 1 H).

### Esquema 7.



A una solución del compuesto **25** (200 mg, 2,32 mmol, 1 eq) en  $CH_3CN$  (5 mL) y  $H_2O$  (5 mL) se le añadió NaBr (239,10 mg, 2,32 mmol, 74,72  $\mu$ L, 1 eq) y  $PhI(OAc)_2$  (748,47 mg, 2,32 mmol, 1 eq) a 20 °C en  $N_2$ . La reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL\*3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna de sílice (PE:EA=10:1,5:1) para proporcionar el Compuesto **26** (350 mg, 2,04 mmol, rendimiento del

87,65 %, pureza del 96 %) como un sólido amarillo claro, con confirmación mediante LCMS.

**LCMS:** m/z = 166,9 (M+H<sup>+</sup>)

El compuesto **27** se preparó tal como se describió para la síntesis de **001** con el compuesto **26** y el compuesto **O** como materiales de partida, [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);bis(1-adamantil)-butil-fosfano;metanosulfonato como catalizador y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base. Además, el paso 1 se realizó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de sílice (PE/EA=10:1, 3:1) para proporcionar el Compuesto **27** (rendimiento del 32,76 %, pureza del 91,6 %) como un sólido amarillo claro.

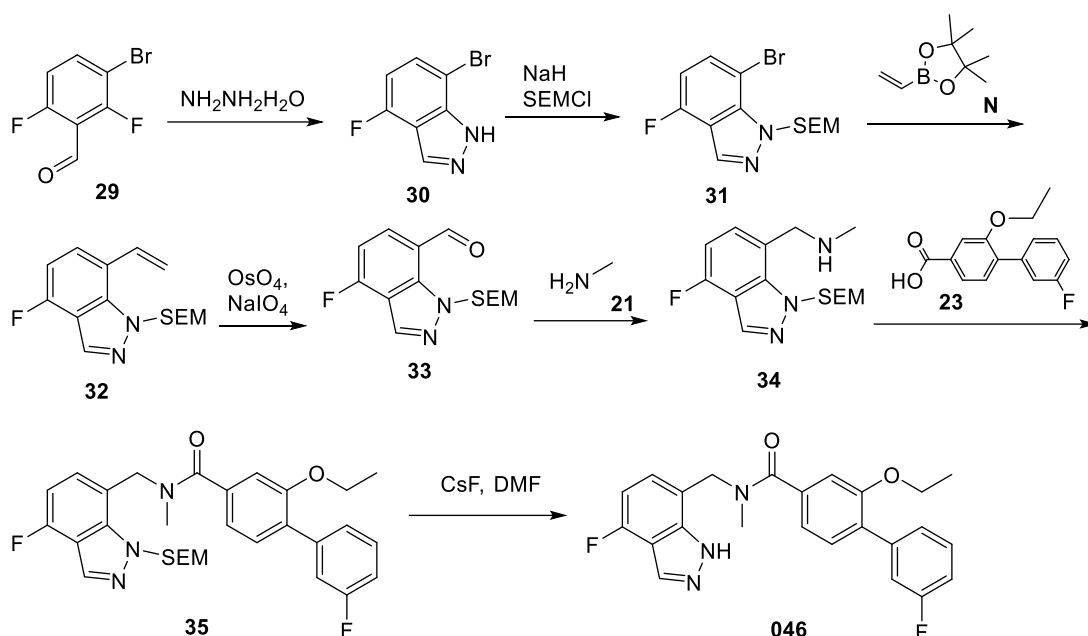
**LCMS:** m/z = 265,0 (M+H<sup>+</sup>)

- 10 El compuesto **28** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **27** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 50 °C durante 2 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 7. El compuesto **28** (rendimiento del 88,54 %, pureza del 96 %) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS:** m/z = 250,9 (M+H<sup>+</sup>)

- 15 A una solución del compuesto **28** (60 mg, 230,53 umol, pureza del 96,14 %, 1 eq) en DMF (4 mL) se le añadió el compuesto **2** (74,32 mg, 461,06 umol, pureza en bruto, 2 eq) y HATU (113,95 mg, 299,69 umol, 1,3 eq); DIEA (59,59 mg, 461,06 umol, 80,31 uL, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL\*3), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep.
- 20 para proporcionar **045** (25,28 mg, 64,26 umol, rendimiento del 27,87 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y <sup>1</sup>H NMR. **LCMS:** m/z = 250,9 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 12,00 (s, 1 H), 10,39 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H) 7,75-7,85 (m, 2 H), 7,27 - 7,31 (m, 2 H), 7,05 - 7,19 (m, 3 H), 4,96 (s, 2 H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H) 1,54 - 1,57 (m, 3 H).

25

### Esquema 8.



A una solución del compuesto **29** (5 g, 22,62 mmol, 1 eq) en DMSO (50 mL) se le añadió  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (4,53 g, 90,50 mmol, 4,40 mL, 4 eq), la mezcla se agitó a 130 °C durante 12 h. La LCMS mostró que había una masa deseada. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL\*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL\*4), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo = de 6 : 1 a 4 : 1. El compuesto **30** (1,05 g, 4,51 mmol, rendimiento del 19,94 %, pureza del 92,4 %) se obtuvo como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y  $^1\text{H}$  NMR. **LCMS**:  $m/z = 215,0$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 13,84$  (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J = 4,3, 8,2$  Hz, 1H), 6,90 (dd,  $J = 8,5, 9,6$  Hz, 1H)

A una solución del compuesto **30** (1,05 g, 4,88 mmol, 1 eq) en THF (15 mL) se le añadió SEM-Cl (1,22 g, 7,32 mmol, 1,30 mL, 1,5 eq) y NaH (390,62 mg, 9,77 mmol, pureza del 60 %, 2 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS demostró que había la masa deseada. La mezcla se neutralizó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). La capa orgánica combinada se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo = de 6 : 1 a 5 : 1. El Compuesto **31** (1,5 g, en bruto) se obtuvo como un aceite incoloro,

con confirmación mediante LCMS. **LCMS:**  $m/z = 347,0$  ( $M+2+H^+$ )

El compuesto **32** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **31** y el compuesto **N** como materiales de partida y  $Cs_2CO_3$  como base. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo = de 15 : 1 a 14 : 1. El Compuesto **32** se obtuvo como un aceite incoloro. **LCMS:**  $m/z = 293,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,15 - 8,09$  (m, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 2H), 6,86 (dd,  $J = 8,2, 9,2$  Hz, 1H), 5,87 - 5,81 (m, 2H), 5,74 (dd,  $J = 1,3, 17,2$  Hz, 1H), 5,46 (dd,  $J = 1,1, 10,9$  Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J = 7,7, 8,8$  Hz, 2H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,01 - -0,04 (m, 9H).

El compuesto **33** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **20** con el compuesto **32** como material de partida. El compuesto **33** (rendimiento del 32,51 %, pureza del 90 %) se obtuvo como un aceite amarillo.  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 10,36$  (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J = 5,4, 8,1$  Hz, 1H), 7,09 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,60 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 0,94 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 0,00 (s, 9H)

A una solución del compuesto **33** (70 mg, 237,77  $\mu$ mol, 1 eq) en MeOH (2 mL) se le añadió el compuesto **21** en MeOH (2 M, 356,66  $\mu$ L, 3 eq) y AcOH (1,43 mg, 23,78  $\mu$ mol, 1,36  $\mu$ L, 0,1 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se añadió a la mezcla  $NaBH_4$  (13,49 mg, 356,66  $\mu$ mol, 1,5 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La LCMS demostró que había la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en  $NH_4Cl$  (5 mL), luego se le añadió a la mezcla  $Na_2CO_3$  (0,05 g), la solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, la solución se trituró en DCM y MeOH y se recolectó mediante filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (HCl, columna: 3\_Phenomenex Luna C18 75\*30 mm\*3  $\mu$ m; fase móvil: [agua(HCl al 0,05 %)-ACN]; %B: 26 %-46 %, 9 min), la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **34** (50 mg, 161,58  $\mu$ mol, rendimiento del 67,95 %, pureza del 100 %) como un aceite blanco, con confirmación mediante LCMS. **LCMS:**  $m/z = 310,1$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **35** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **34** y el compuesto **23** como materiales de partida y el paso 1 a 20 °C durante 12 h.

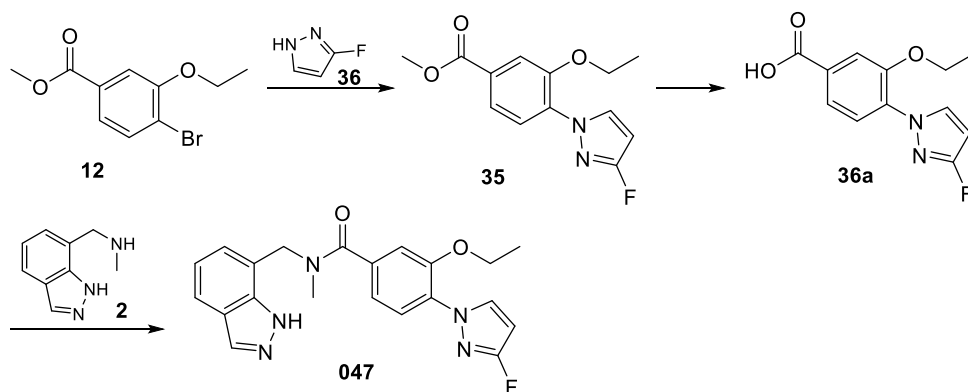
El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (PE : EtOAc = 2 : 1). El compuesto **35** se obtuvo como un aceite blanco. **LCMS:**  $m/z = 574,3$  ( $M+Na$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,02$  (s, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 4H), 7,16 - 6,81 (m, 5H), 5,88 - 5,51 (m, 2H), 5,27 - 5,00 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,53 - 3,29 (m, 2H), 3,16 - 2,90 (m, 3H), 1,16 - 1,00 (m,

2H), 0,85 - 0,56 (m, 3H), -0,17 (s, 9H)

El compuesto **046** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **038** con el compuesto **35** como material de partida. Se obtuvo el compuesto **046** (5,2 mg, 12,34  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 46,45 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 422,2$  ( $M+H^+$ )

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 12,36 - 11,90$  (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 4H), 7,11 (dd,  $J = 4,6, 7,6$  Hz, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 3H), 6,66 (dd,  $J = 7,8, 9,6$  Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,28 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

### Esquema 9.



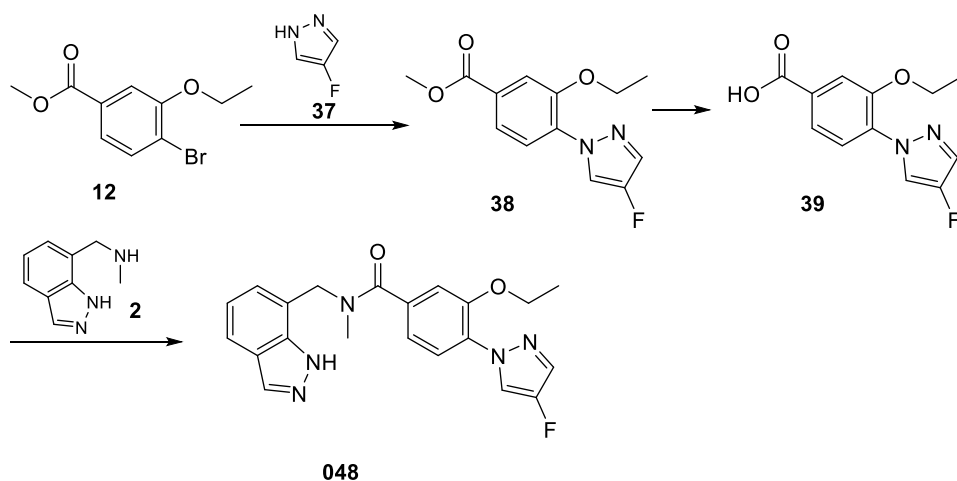
A una solución del compuesto **12** (200 mg, 764,20  $\mu\text{mol}$ , pureza del 99 %, 1 eq) y el compuesto **36** (197,32 mg, 2,29 mmol, 3 eq) en DMF (6 mL) se le añadió (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,74 mg, 152,84  $\mu\text{mol}$ , 0,2 eq) y CuI (14,55 mg, 76,42  $\mu\text{mol}$ , 0,1 eq) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (211,24 mg, 1,53 mmol, 2 eq) en  $\text{N}_2$ , la mezcla se agitó a 110  $^\circ\text{C}$  durante 12 horas. La solución de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EA (10 mL\*3). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante columna de sílice (PE: EA=20:1, 10:1 UV 254 nm) (TLC, PE:EA = 10:1, UV 254 nm) para proporcionar el Compuesto **35** (50 mg, 189,21  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 24,76 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y HNMR y 2D-NMR-LCMS (HMBC-NOE). **LCMS**:  $m/z = 265,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,20-8,19 (m, 1 H), 7,87(d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,70-7,74 (m, 2 H) 6,02-6,00 (m, 1 H), 4,23 (q,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 1,50 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H).

El compuesto **36a** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **35** como material de partida, paso 1 a 20  $^\circ\text{C}$  durante 1 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 5. Se obtuvo el compuesto **36a** (rendimiento del 98,57 %)

como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 251,1$  ( $M+H^+$ ).

A una solución del compuesto **36** (30 mg, 119,89  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) y el compuesto **2** (38,65 mg, 239,78  $\mu\text{mol}$ , 2 eq) en DMF (3 mL) se le añadió DIEA (46,49 mg, 359,68  $\mu\text{mol}$ , 62,65  $\mu\text{L}$ , pureza N/D, 3 eq) y HATU (68,38 mg, 179,84  $\mu\text{mol}$ , pureza N/D, 1,5 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua (20 mL) y luego se extrajo con EA (20 mL\*2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (base): columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN]; %B: 34 %-64 %, 9 min y liofilización para proporcionar **047** (40,03 mg, 101,75  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 84,87 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS (220 nm) y HNMR. **LCMS**:  $m/z = 394,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,14 (s, 1 H) 8,10-8,09 (m, 1H) 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H) 7,27 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H) 7,12-7,17 (m, 3 H) 5,98 - 6,00 (m, 1 H) 4,96 (s, 2 H) 4,14 - 4,19 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 1,46 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H).

#### Esquema 10.



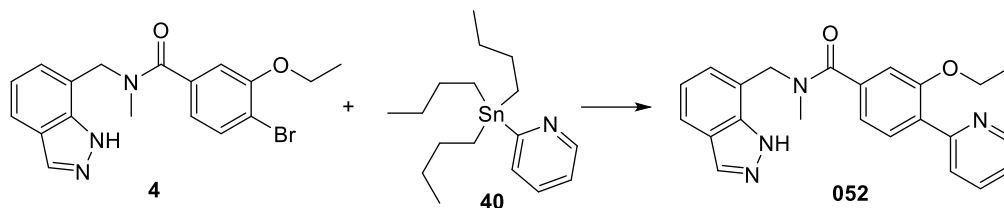
El Compuesto **38** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **35** con el compuesto **12** y el compuesto **37** como materiales de partida. Se obtuvo el compuesto **38** (rendimiento del 44,57 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 265,1$  ( $M+H^+$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,23 (s, 1 H) 7,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 7,60 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H) 4,20 - 4,25 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 1,51 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H).

El compuesto **39** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **38** como material de partida, paso 1 a 20 °C durante 1 h. Además, el pH de la

solución resultante se ajustó hasta 5. Se obtuvo el compuesto **39** (rendimiento del 79,20 %) como un sólido blanco.

A una solución del compuesto **39** (50,00 mg, 199,82  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) y el compuesto **2** (64,42 mg, 399,64  $\mu\text{mol}$ , 2 *eq*) en DMF (3 mL) se le añadió DI ETOAC (77,47 mg, 599,46  $\mu\text{mol}$ , 104,41  $\mu\text{L}$ , 3 *eq*) y HATU (113,97 mg, 299,73  $\mu\text{mol}$ , 1,5 *eq*) a 20 °C, la mezcla se agitó a 20 °C. La solución de reacción se vertió en agua (20 mL), luego se extrajo con EtOAc (20 mL\*2), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (base): columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN]; %B: 30 %-60 %, 9 min y liofilización para proporcionar **048** (53,67 mg, 136,42  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 68,27 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y  $^1\text{H}$  NMR. **LCMS**:  $m/z$  = 394,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,16 (s, 1 H), 8,13 (d,  $J$  = 4,4 Hz, 1 H), 7,85-7,78 (m, 2 H), 7,57 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1 H), 7,28 (d,  $J$  = 13,6 Hz, 1 H), 7,18-7,14 (m, 3 H), 4,96 (s, 2 H), 4,17 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 1,47 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H).

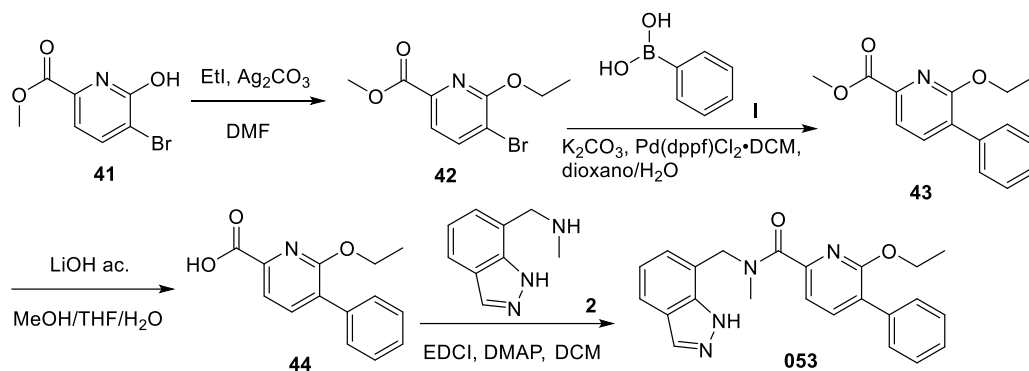
#### Esquema 11.



A una mezcla de compuesto **4** (50 mg, 128,78  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*), compuesto **40** (56,89 mg, 154,54  $\mu\text{mol}$ , 1,2 *eq*), LiCl (54,60 mg, 1,29 mmol, 26,37  $\mu\text{L}$ , 10 *eq*) en DMF (2 mL) se le añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (14,88 mg, 12,88  $\mu\text{mol}$ , 0,1 *eq*) en atmósfera de  $\text{N}_2$ , y luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h. La LCMS:  $m/z$  = 387,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) mostró que el compuesto **4** se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. La solución se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  a 10 mM)-ACN]; %B: 33 %-63 %, 2 min), la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **052** (15,8 mg, 39,80  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 30,90 %, pureza del 97,342 %) como un sólido blanco. Confirmación de LCMS y  $^1\text{H}$  NMR. **LCMS**:  $m/z$  = 387,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  = 12,29 - 11,70 (m, 1H), 8,78 - 8,70 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,86 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H),

7,10 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

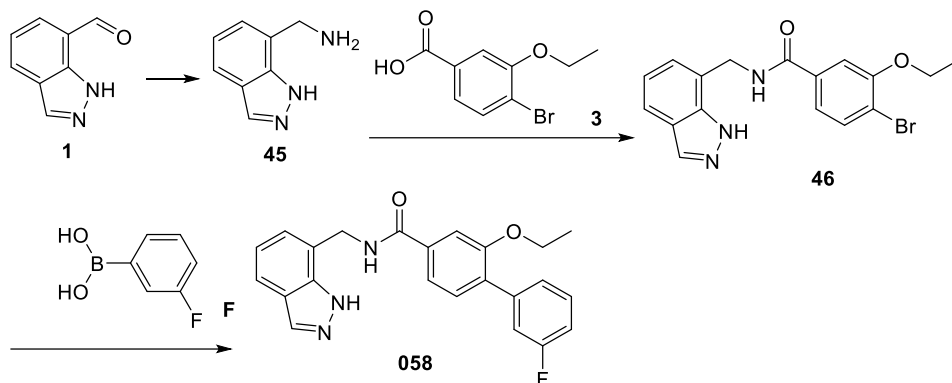
### Esquema 12.



- 5 El compuesto **42** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **41** y **EtI** como materiales de partida,  $\text{Ag}_2\text{CO}_2$  como base y el paso 1 a 60 °C durante 12 h. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA=de 9:1 a 5:1) para proporcionar el producto. El producto compuesto **42** (rendimiento del 35,69 %) se obtuvo como un sólido amarillo.
- 10 El compuesto **43** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **42** y el compuesto **I** como materiales de partida. LCMS:  $m/z = 258,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) mostró que el Compuesto **42** se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla se filtró y el filtrado se vertió en agua (10 mL). La suspensión se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (PE: EA=5:1) para proporcionar el producto ( $R_f = 0,7$ ). El producto compuesto **43** (rendimiento del 80,49 %, pureza del 98 %) se obtuvo como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 258,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )
- 15 El compuesto **44** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **43** como material de partida,  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  como base, y el paso 1 a 30 °C durante 12 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 4-5. El producto en bruto compuesto **44** se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 244,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )
- 20 El compuesto **053** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **44** y el compuesto **2** como materiales de partida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA:columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 51 %-81 %,10 min), y el eluyente se liofilizó para proporcionar el producto. Se obtuvo el producto **053** (20 mg, 49,84 umol, rendimiento del 30,31 %, pureza del 96,3 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 387,3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,
- 25

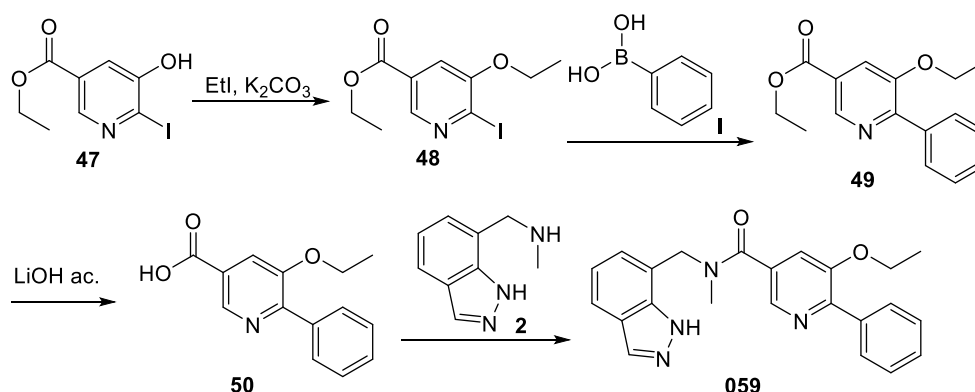
CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,09 (s, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,40 - 1,13 (m, 3H).

### Esquema 13.



A una solución del compuesto **1** (100 mg, 684,25  $\mu$ mol, 1 eq) en MeOH (3 mL) y  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) se le añadió níquel (10 mg, 170,38  $\mu$ mol, 2,49e-1 eq) en  $\text{N}_2$ , y la mezcla se agitó a 40 °C en  $\text{H}_2$  (50 psi) durante 12 h. La LCMS mostró que no había masa objetivo. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se filtró en atmósfera de  $\text{N}_2$ , y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **45** (100 mg, en bruto) como un sólido amarillo. El Compuesto **46** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **3** y el compuesto **45** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (PE : EtOAc = 1 : 1). Se obtuvo el compuesto **46** (rendimiento del 28,76 %, pureza del 97,5 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z$  = 374,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

El compuesto **058** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** mediante el uso del compuesto **46** y el compuesto **F** como materiales de partida y el paso a 20 °C durante 12 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (base, columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5  $\mu$ m; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN]; %B: 40 %-70 %, 8 min). La solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **058** (6,2 mg, 15,92  $\mu$ mol, rendimiento del 19,86 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 390,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,11 (s, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 5H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 4,97 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 2H), 4,16 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H).

**Esquema 14.**

El compuesto **48** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **47** y EtI como materiales de partida,  $K_2CO_2$  como base y el paso 1 a 50 °C durante 12 h. Se obtuvo el compuesto **48** (rendimiento del 86,70 %, pureza del 95 %) como un sólido blanco y se usó en el paso siguiente. **LCMS**:  $m/z = 321,8$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,56$  (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 4,42 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,18 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,54 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,41 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

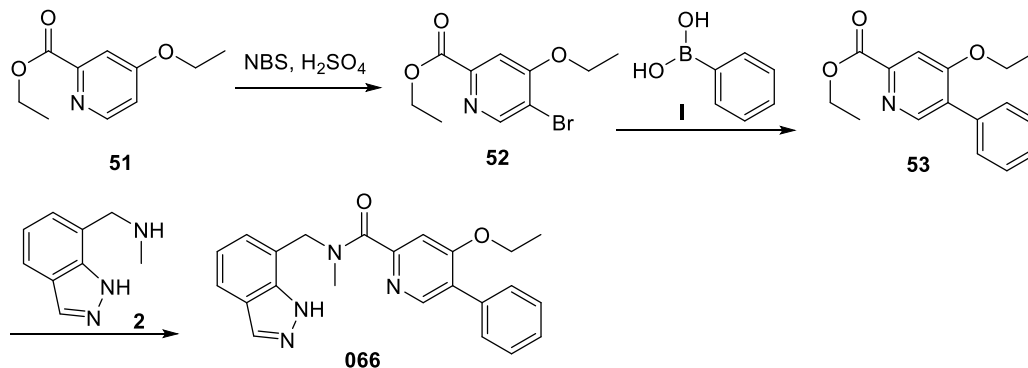
El compuesto **49** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **48** y el compuesto **I** como materiales de partida. La LCMS:  $m/z = 272,0$  ( $M+H^+$ ) mostró que **48** se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró para proporcionar un residuo. La solución se purificó mediante TLC prep. (PE:EA=5:1,  $R_f=0,5$ ) y la solución purificada se concentró para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **49** (rendimiento del 58,24 %, pureza del 98,418 %) como un sólido blanco y se usó en el paso siguiente. **LCMS**:  $m/z = 272,0$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **50** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **49** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 20 °C durante 2 h. El compuesto **50** se obtuvo como un sólido blanco y se usó en el paso siguiente. **LCMS**:  $m/z = 244,2$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **059** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **50** y el compuesto **2** como materiales de partida y el paso 1 a 30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. La solución se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5  $\mu$ m; fase móvil: [agua ( $NH_4HCO_3$  a 10 mM)-ACN]; %B: 39 %-69 %, 8 min), la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **059** (21,8 mg, 56,41  $\mu$ mol, rendimiento

del 27,45 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 387,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,21 - 11,57$  (m, 1H), 8,44 - 8,32 (m, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 1H), 7,86 (br s, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,09 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,42 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

5

**Esquema 15.**

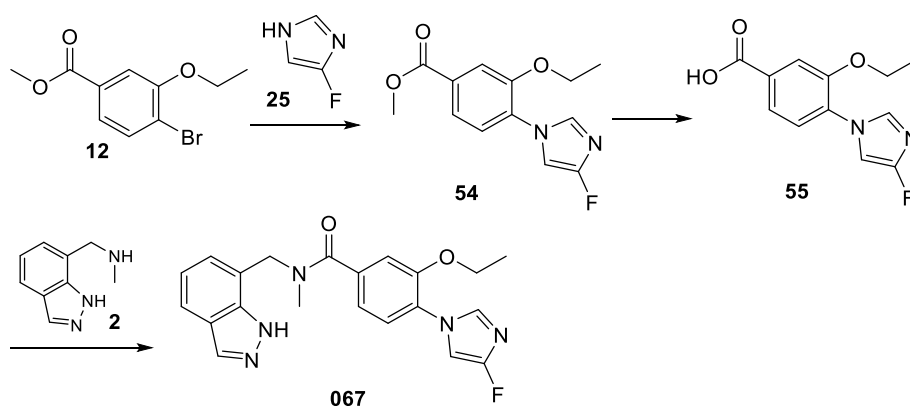
Una mezcla del compuesto **51** (230 mg, 1,18 mmol, 1 eq) y NBS (377,46 mg, 2,12 mmol, 1,8 eq) en  $H_2SO_4$  (8 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo=3/1, UV=254 nm) mostró que se formó una mancha. La mezcla de reacción se añadió por goteo a una solución saturada de  $NaHCO_3$  (200 mL) a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mLx3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , PE/EA=de 10/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto **52** (270 mg, 935,75  $\mu$ mol, rendimiento del 79,42 %, pureza del 95 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 274,1$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 8,69$  (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 4H), 1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,33 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

El compuesto **53** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **52** y el compuesto **I** como materiales de partida y el paso 1 a 100 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y se filtró. El filtrado se purificó mediante fase inversa (columna: esférica C18 20-35 mm 100 A 80 g; fase móvil: [agua (FA al 0,5 %)-ACN]; %B: 45 %-53 %, 20 min) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto **53** (rendimiento del 23,25 %, pureza del 89 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 244,1$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **066** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **53** y el compuesto **2** como materiales de partida y el paso 1 a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante

HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30 mm\*3  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 42 %-72 %, 7 min) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **066** (25,3 mg, 65,34  $\mu$ mol, rendimiento del 35,32 %, pureza del 99,8 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 387,1 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,44 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (br d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (br d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,05 - 4,82 (m, 2H), 4,34 - 4,17 (m, 2H), 3,20 - 2,87 (m, 3H), 1,51 - 1,42 (m, 3H).

### Esquema 16.



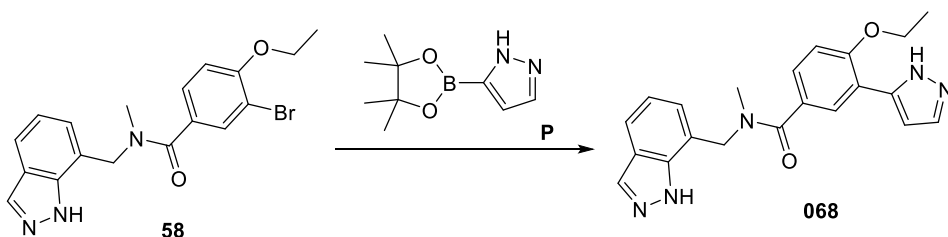
El Compuesto **54** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **35** con el compuesto **12** y el compuesto **25** como materiales de partida. El residuo se purificó mediante columna de sílice (PE: EA = 20:1, 51 UV254 nm) (TLC, PE: EA = 5:1, UV254 nm) para proporcionar el compuesto **54** (rendimiento del 12,38 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 265,2 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,71-7,73 (m, 2 H) 7,54 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 6,82 - 6,85 (m, 1 H) 4,16 - 4,21 (m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 1,45 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H).

El compuesto **55** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **54** como material de partida y el paso 1 a 20 °C durante 1 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 5. Se obtuvo el compuesto **55** (rendimiento del 99,80 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 251,1 ( $M+H^+$ ).

A una solución del compuesto **55** (20 mg, 79,93  $\mu$ mol, 1 eq) y el compuesto **2** (25,77 mg, 159,86  $\mu$ mol, pureza N/D, 2 eq) en DMF (3 mL) se le añadió DIEA (51,65 mg, 399,64  $\mu$ mol, 69,61  $\mu$ L, 5 eq) y HATU (45,59 mg, 119,89  $\mu$ mol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua (20 mL), luego se extrajo con EA (20 mL\*2), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en  $Na_2SO_4$

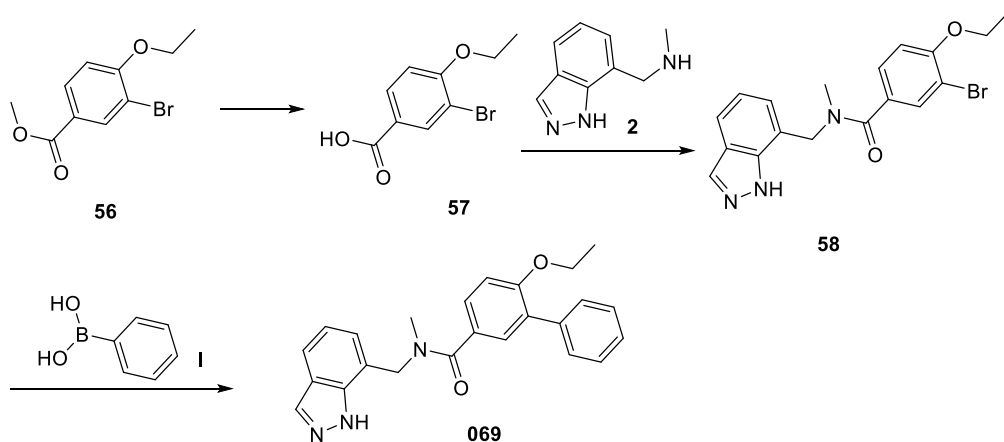
anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (base): columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN]; %B: 32 %-62 %, 9 min y liofilización para proporcionar **067** (13,17 mg, 33,48 umol, rendimiento del 41,88 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco, con confirmación mediante LCMS y HNMR. **LCMS**:  $m/z = 394,2$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,17 (s, 1 H), 7,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H), 7,34 - 7,29 (m, 2 H), 7,20 - 7,17 (m, 2 H), 7,10 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,79 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,13 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H) 1,42(t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H).

## 10 Esquema 17.



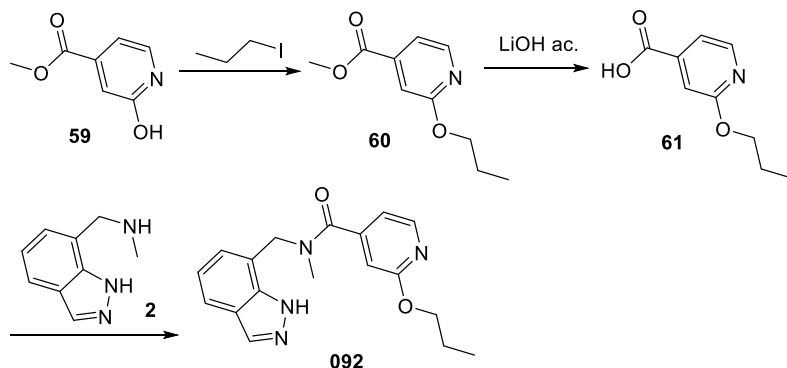
El compuesto **068** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **58** y el compuesto **P** como materiales de partida,  $Cs_2CO_3$  como base, y el paso 2 a 15 °C durante 12 h. Se obtuvo el compuesto **068** (10,34 mg, 27,54 umol, rendimiento del 21,39 %, pureza del 100 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 376,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 8,14$  (s, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,73 - 7,59 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,89 - 6,53 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 1,60 (s, 3H).

## 20 Esquema 18.



El compuesto **069** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **58** y el compuesto **I** como materiales de partida,  $K_2CO_3$  como base, y el paso 1 a 90 °C durante 12 h y el paso 2 a 15 °C durante 12 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep (columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5 um; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN]; %B: 40 %-70 %, 9 min), y se obtuvo la solución purificada se liofilizó. **069** (11,07 mg, 28,72 umol, rendimiento del 33,45 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 386,1$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,12$  (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,55 (br d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

### Esquema 19.



El compuesto **60** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **59** y 1-yodopropano como materiales de partida,  $Ag_2CO_2$  como base,  $CHCl_3$  y DMF como mezcla de disolventes, y el paso 1 a 30 °C durante 12 h. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el Compuesto **60** (90 mg, 461,03 umol, rendimiento del 35,30 %) como un líquido incoloro.  **$^1H$  NMR** (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,24 (d,  $J=5,13$  Hz, 1 H) 7,39 (d,  $J=5,26$  Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 4,26 (t,  $J=6,54$  Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 1,80 (m,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 1,03 (t,  $J=7,46$  Hz, 3 H)

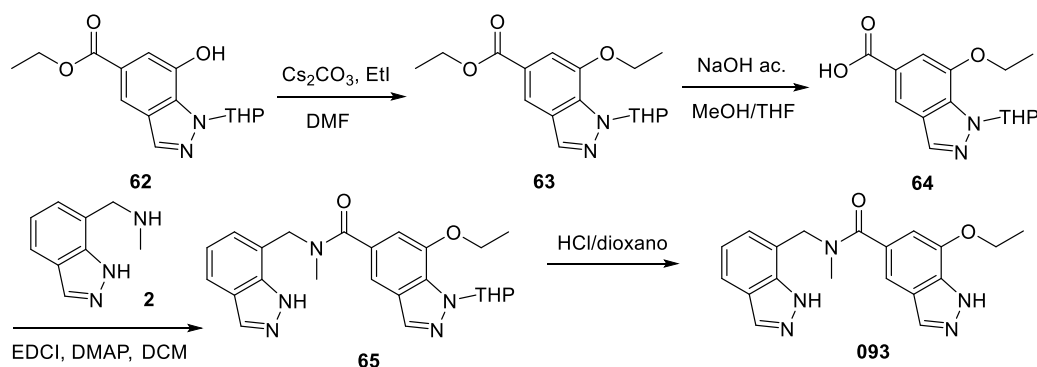
El compuesto **61** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **60** como material de partida y  $LiOH \cdot H_2O$  como base. Además, los reactivos se combinaron a 20 °C y el paso 1 se llevó a cabo a 30 °C durante 2 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 3. Se obtuvo el compuesto **61** (70 mg, 386,34 umol, rendimiento del 83,80 %) como un sólido blanco y se usó directamente en el paso siguiente. **LCMS**:  $m/z = 180,0$  ( $M+H^+$ ).

El compuesto **092** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el

compuesto **61** y el compuesto **2** como materiales de partida. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 35 %-65 %, 10 min) para proporcionar una solución. La solución se liofilizó para proporcionar

5 **092** (29 mg, 89,40 umol, rendimiento del 23,14 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 325,1$  ( $M+H^+$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta = 8,24 - 8,17$  (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 1H), 6,92 (m,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 2H), 3,22 - 2,89 (m, 3H), 1,85 - 1,65 (m, 2H), 1,06 - 0,90 (m, 3H).

10

**Esquema 20.**

El compuesto **63** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **62** y  $\text{EtI}$  como materiales de partida. Se obtuvo el producto en bruto compuesto **63**

15 como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 235,2$  ( $M+H^+$ ).

El compuesto **64** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **63** como material de partida y el paso 1 a  $30^\circ\text{C}$  durante 12 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 4-5. Se obtuvo el producto en bruto compuesto **64** como un sólido amarillo claro. **LCMS**:  $m/z = 207,1$  ( $M+H^+$ )

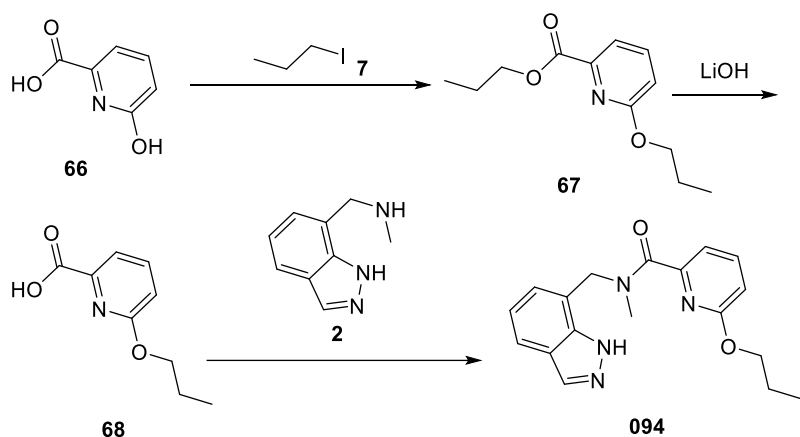
20 El compuesto **65** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **64** y el compuesto **2** como materiales de partida. Se obtuvo el producto en bruto compuesto **65** como un sólido amarillo claro. **LCMS**:  $m/z = 434,2$  ( $M+H^+$ )

Una solución del compuesto **65** (150 mg, 346,02 umol, 1 eq) en  $\text{HCl/dioxano}$  (10 mL) se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 1 h. **LCMS**:  $\text{Tr} = 0,827$  min,  $m/z = 350,1$  ( $M+H^+$ ) mostró que el compuesto **65**

25 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se basificó con TEA hasta  $\text{pH}=8-9$ . La mezcla se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\*5 um; fase móvil: [agua

(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 10 mM)-ACN]; %B: 22 %-52 %, 9 min), el eluyente se liofilizó para proporcionar el producto. Se obtuvo el producto **093** (20,63 mg, 58,15  $\mu$ mol, rendimiento del 16,81 %, pureza del 98,49 %) como un sólido blanco. Confirmación de LCMS y <sup>1</sup>H NMR. **LCMS**: m/z = 434,2 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (br d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

### Esquema 21.



El compuesto **67** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **66** y 1-yodopropano como materiales de partida, Ag<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> como base, CHCl<sub>3</sub> como disolvente, y el paso 1 a 60 °C durante 24 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo (de 1/0 a 6/1) y se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto **67** (rendimiento del 93,46 %, pureza del 100 %) como un aceite incoloro. **LCMS**: m/z = 224,1 (M+H<sup>+</sup>)

El compuesto **68** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **67** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 50 °C durante 1 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 6. El compuesto **68** se obtuvo como un sólido blanco y se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. **LCMS**: m/z = 179,8 (M+H<sup>+</sup>)

El compuesto **094** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **68** y el compuesto **2** como materiales de partida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5  $\mu$ m; fase móvil: [agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 10 mM)-ACN]; %B: 41 %-71 %, 9 min) y se liofilizó para proporcionar el Compuesto **094** (45,6 mg, 137,63  $\mu$ mol, rendimiento del 49,87 %, pureza del 97,9 %) como un aceite incoloro.

**LCMS:**  $m/z = 179,8$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR:** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,03 - 7,98$  (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,11 (br d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,76 (br d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,90 - 4,64 (m, 2H), 4,19 - 3,97 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,73 - 1,55 (m, 2H), 0,96 - 0,73 (m, 3H).

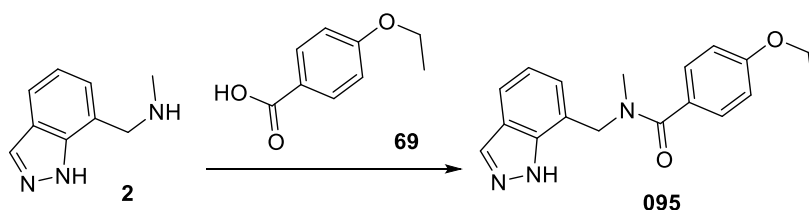
5 El **compuesto 172** se preparó de manera similar al **094** y se aisló como un sólido blanco (8,1 mg, 18,39  $\mu$ mol, rendimiento del 13,67 %, pureza del 100 %). **LCMS:**  $m/z=441,0$  ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 11,62 - 12,36 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,78 (br d,  $J=8,00$  Hz, 2 H) 7,51 (d,  $J=7,88$  Hz, 1 H) 7,37 (d,  $J=8,13$  Hz, 1 H) 7,29 (br d,  $J=6,88$  Hz, 1 H) 7,14 (br t,  $J=7,50$  Hz, 1 H) 7,07 - 7,11 (m, 2 H) 6,86 (br s, 1 H) 4,94 - 5,04 (m, 2 H) 4,45 - 4,56 (m, 2 H) 4,07 (q,  $J=6,88$  Hz, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 3 H) 1,35 (t,  $J=6,94$  Hz, 3 H).

10 El **compuesto 173** se preparó de manera similar al **094** y se aisló como un sólido amarillo (2 mg, 4,14  $\mu$ mol, rendimiento del 2,86 %, pureza del 94 %). **LCMS:**  $m/z = 455,2$  ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (CLOROFORMO- $d$ , 400 MHz)  $\delta=8,16$  (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 1,4, 7,9$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,31 (br d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,16 (br t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,07 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,35 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

El **compuesto 174** se preparó de manera similar al **094** y se aisló como un sólido blanco (21,26 mg, 50,88  $\mu$ mol, rendimiento del 17,22 %, pureza del 98 %). **LCMS:**  $m/z=410,1$  ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (CLOROFORMO- $d$ , 400 MHz)  $\delta=8,14$  (s, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,13$  Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 4 H) 7,31 (br dd,  $J=13,07, 7,44$  Hz, 2 H) 7,14 (br t,  $J=7,50$  Hz, 1 H) 7,05 - 7,10 (m, 2 H) 4,98 (s, 2 H) 4,01 - 4,10 (m, 2 H) 3,12 (s, 1 H) 3,01 (s, 3 H) 1,35 (br t,  $J=6,88$  Hz, 3 H).

El **compuesto 203** se preparó de manera similar al **094** y se aisló como un sólido blanco (4,04 mg, 9,44  $\mu$ mol, rendimiento del 5,88 %, pureza del 99 %). **LCMS:**  $m/z = 424,1$  ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (CLOROFORMO- $d$ , 400 MHz)  $\delta=8,14$  (br s, 1H), 7,78 (br d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,14 (br t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,04 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,35 (br t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

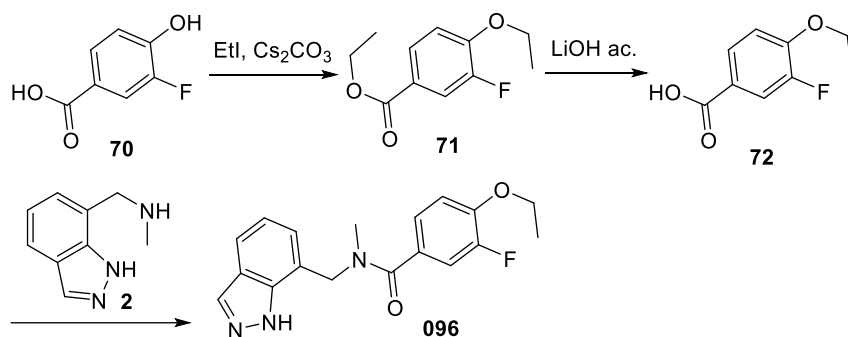
## Esquema 22



30 El compuesto **095** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el

compuesto **69** y el compuesto **2** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex Luna C18 150\*25 mm\*10 um; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 33 %-63 %, 10 min). La solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **095** (62,8 mg, 203,00 umol, rendimiento del 67,47 %, pureza del 100 %) como un aceite blanco. **LCMS**:  $m/z = 310,1$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta = 8,11$  (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

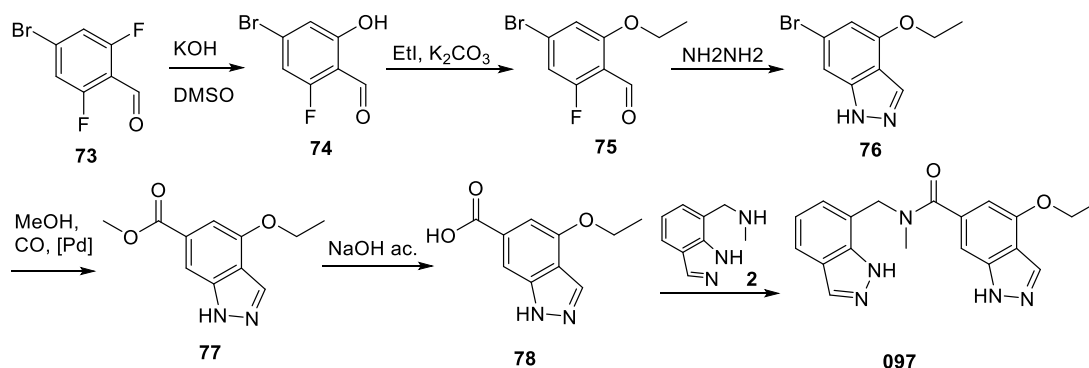
### Esquema 23.



El compuesto **71** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **70** y EtI como materiales de partida y el paso 1 a 50 °C durante 12 h. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **71** como un aceite amarillo. **LCMS**:  $m/z = 212,9$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **72** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **71** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 30 °C durante 12 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 3. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **72** como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 183,05$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **096** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **72** y el compuesto **2** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 34 %-64 %,10 min), y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo **096** (39,2 mg, 119,75 umol, rendimiento del 44,11 %, pureza del 100 %) como un sólido incoloro. Con confirmación mediante LCMS y  $^1H$  NMR. **LCMS**:  $m/z = 328,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta = 8,10$  (s, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,41 - 7,06 (m, 5H), 4,93 (br s, 2H), 4,30 - 3,97 (m, 2H), 3,13 - 2,93 (m, 3H), 1,50 - 1,34 (m, 3H).

**Esquema 24.**

A una solución del compuesto **74** (900 mg, 4,11 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL) se le añadió EtI (1,28 g, 8,22 mmol, 657,36 uL, 2 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,42 g, 10,27 mmol, 2,5 eq), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La LCMS demostró que se completó la reacción. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 50/1, producto deseado R<sub>f</sub>=0,7). Se obtuvo el compuesto **75** (770 mg, 3,12 mmol, rendimiento del 75,84 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco, con confirmación mediante H-NMR. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,51 - 10,21 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,25 - 4,04 (m, 2H), 1,51 (s, 3H).

El compuesto **76** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **17** con el compuesto **75** como material de partida. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **76** (rendimiento del 99,06 %) como un sólido amarillo. **LCMS**: m/z=241,0 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del compuesto **76** (290 mg, 1,20 mmol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (27,01 mg, 120,29 umol, 0,1 eq), DPPF (133,37 mg, 240,58 umol, 0,2 eq) y TEA (1,22 g, 12,03 mmol, 1,67 mL, 10 eq), y la mezcla se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 12 h. La LCMS demostró que se completó la reacción. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 10/1 a 1/1, producto deseado R<sub>f</sub>=0,4). Se obtuvo el compuesto **77** (220 mg, 998,98 umol, rendimiento del 83,05 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z =220,9 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,36 - 8,18 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,29 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,55 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

El compuesto **78** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **77** como material de partida y LiOH como base. Además, el paso 1 se llevó a cabo a 15 °C durante 1 hora y luego a 30 °C durante 12 h, y el pH de la solución resultante se ajustó hasta 5. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo

5 ácido 4-etoxi-1H-indazol-6-carboxílico (**78**) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z=206,9$  (M+H<sup>+</sup>). El compuesto **097** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **78** y el compuesto **2** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 29 %-59 %,10 min) y la solución purificada se liofilizó. Se  
10 obtuvo **097** (15,0 mg, 42,93 umol, rendimiento del 17,71 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z=350,0$  (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,26 - 8,05 (m, 2H), 7,87 - 7,68 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,65 - 6,41 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,42 - 4,09 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

El **compuesto 134** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido blanco  
15 (5,3 mg, 12,55 umol, rendimiento del 16,31 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 423,1$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,04 (s, br., 1H), 8,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 5H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

El **compuesto 135** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido  
20 blanquecino (7,8 mg, 17,81 umol, rendimiento del 33,73 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z=438,1$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,04 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 4H), 7,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 3,95 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,25 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

El **compuesto 136** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido  
25 blanquecino (2,8 mg, 6,19 umol, rendimiento del 27,09 %, pureza del 97 %). **LCMS**:  $m/z = 439,2$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,08 - 11,89 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

30 El **compuesto 137** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido blanquecino (18,4 mg, 42,77 umol, rendimiento del 61,28 %, pureza del 99,6 %). **LCMS**:  $m/z = 429,3$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,53 - 12,19 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,56 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 6H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,04 (q, J =

7,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,31 (br t, J = 6,9 Hz, 3H).

El **compuesto 167** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido blanco (44,9 mg, 101,71  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 38,77 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z$  = 441,9 ( $M-H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,43 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,27 (s, 1H), 8,2-8,2 (m, 2H), 7,84 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,68 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H, J=4,5, 7,6 Hz), 6,77 (dd, 1H, J=7,8, 9,6 Hz), 4,95 (s, 2H), 3,86 (td, 1H, J=3,0, 5,8 Hz), 3,08 (s, 3H), 0,8-1,0 (m, 4H).

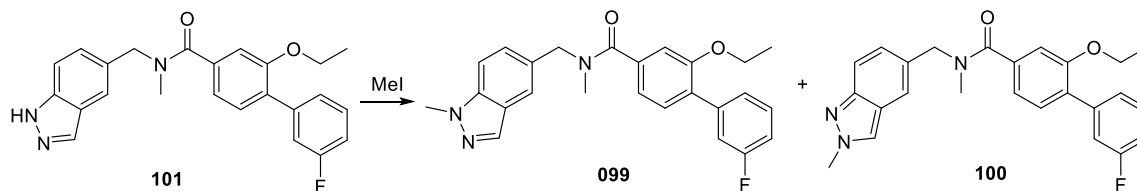
El **compuesto 194** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido blanco (1,6 mg, 3,60  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 4,96 %, pureza del 96,7 %).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,48 (br s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 5H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,32 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,28 - 1,28 (m, 1H).

El **compuesto 204** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido blanquecino (10,97 mg, 21,20  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 10,68 % y pureza del 100 %).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,04 (br s, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,99 - 6,97 (m, 1H), 6,76 - 6,63 (m, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 2H), 3,00 - 2,97 (m, 3H), 2,97 - 2,93 (m, 3H), 1,31 - 1,26 (m, 3H), 0,86 - 0,81 (m, 4H).

El **compuesto 214** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido blanco (16,95 mg, 38,19  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 54,69 %, pureza del 99,7 %).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 9,26 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (br d, 1H, J=9,4 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,88 (br d, 1H, J=2,8 Hz), 3,14 (s, 3H), 0,8-1,0 (m, 4H).

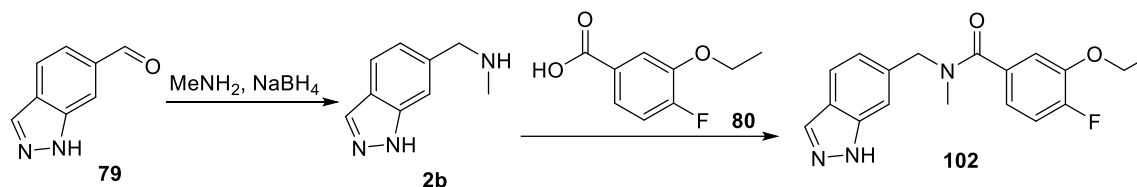
El **compuesto 216** se preparó de manera similar al **097** y se obtuvo como un sólido blanco (16,34 mg, 41,88  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 15,22 %, pureza del 97 %). **LCMS**:  $m/z$ =378,9 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,12 (br s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,26 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (td, J = 3,7, 7,7 Hz, 2H), 0,94 (qd, J = 3,6, 7,5 Hz, 2H).

### Esquema 25.



A una mezcla del compuesto **101** (20 mg, 49,57  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) en DMF (2 mL) se le añadió NaH (3,97 mg, 99,15  $\mu\text{mol}$ , pureza del 60 %, 2 *eq*) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, se añadió CH<sub>3</sub>I (10,55 mg, 74,36  $\mu\text{mol}$ , 4,63  $\mu\text{L}$ , 1,5 *eq*) y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS: Tr=0,945, 0,977 min, m/z = 418,1 (M+H<sup>+</sup>) mostró que **101** se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de carbonato de sodio (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3\*5 mL), la fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. La solución se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 46 %-76 %, 10 min), la solución se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **099** (2,2 mg, 5,27  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 10,63 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **100** (1,2 mg, 2,75  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 5,54 %, pureza del 95,593 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 418,3 (M+H<sup>+</sup>). **LCMS**: m/z = 418,3 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8,11 - 7,96 (m, 1H), 7,63 (br s, 2H), 7,24 (br s, 5H), 7,20 - 7,06 (m, 3H), 4,91 - 4,53 (m, 2H), 4,16 - 3,88 (m, 5H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 1,34 - 1,13 (m, 3H) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8,39 - 8,22 (m, 1H), 7,74 - 7,55 (m, 2H), 7,52 - 7,21 (m, 5H), 7,15 (br s, 3H), 4,80 - 4,52 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,09 - 3,84 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 1,42 - 1,26 (m, 3H).

### Esquema 26.

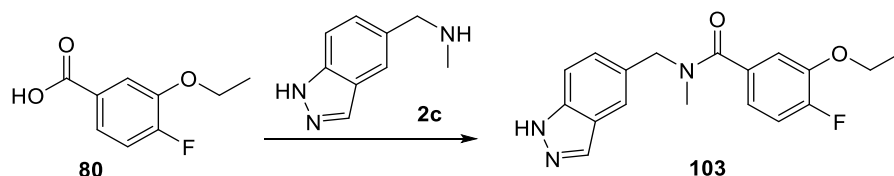


El compuesto **2b** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **2** con el compuesto **79** como material de partida, el paso 1 a 20 °C durante 2 h y el paso 2 a 20 °C durante 12 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5 um; fase móvil: [agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 10 mM)-ACN]; %B: 0 %-17 %, min), la

solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. El compuesto **2b** se obtuvo como un sólido blanco y se usó en el paso siguiente. **LCMS**:  $m/z = 160,2$  ( $M-H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,05$  (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)

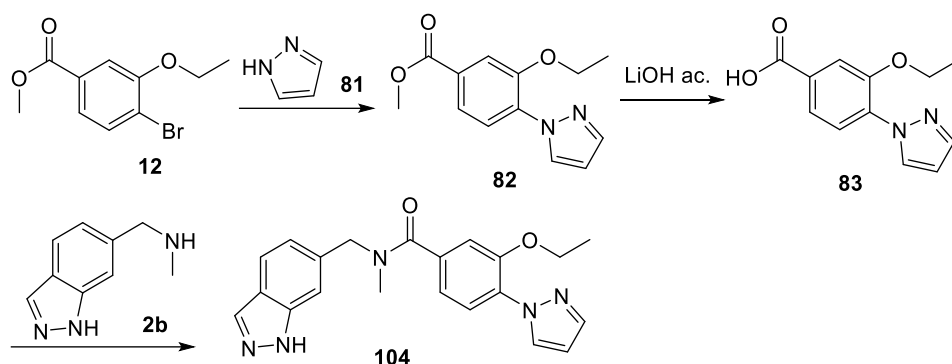
- 5 El Compuesto **102** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **80** y el compuesto **2b** como materiales de partida. La solución se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 29 %-59 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. El compuesto **102** (24,83 mg, 75,85  $\mu$ mol, rendimiento del 46,56 %, pureza del 100 %) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 327,9$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 7,92$  - 7,79 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,17 (br s, 4H), 3,01 (br s, 4H), 2,24 - 2,12 (m, 4H).

#### Esquema 27.



- El Compuesto **103** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **80** y el compuesto **2c** como materiales de partida. La solución se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 28 %-58 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **103** (rendimiento del 30,06 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 382,0$  ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta = 8,10$  - 8,02 (m, 1H), 7,83 - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 6,98 (m, 4H), 4,85 - 4,59 (m, 2H), 4,20 - 3,82 (m, 2H), 3,11 - 2,86 (m, 3H), 1,47 - 1,21 (m, 3H).
- 20

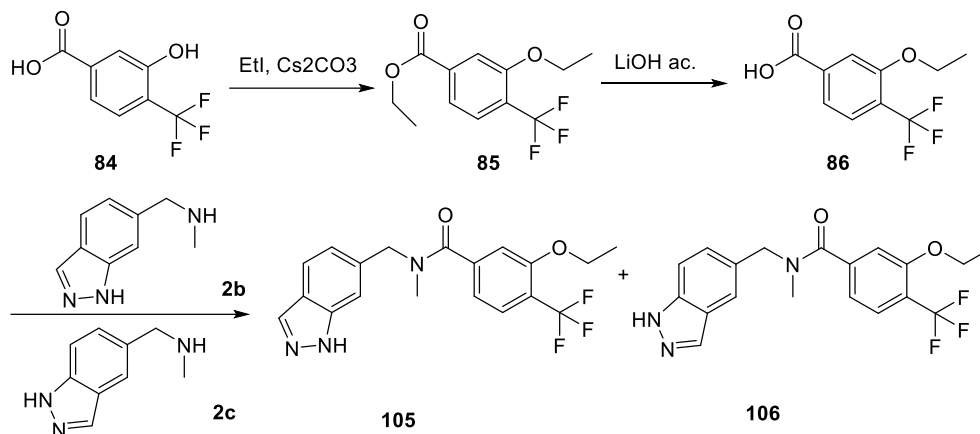
#### 25 Esquema 28.



El compuesto **82** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **35** con el compuesto **12** y el compuesto **81** como materiales de partida, N,N'-dimetiletano-1,2-diamina como ligando, y el paso 1 a 110 °C durante 16 h. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) y la solución se concentró para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **82** como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 247,2 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ=8,58 - 8,19 (m, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 3H), 6,63 - 6,35 (m, 1H), 4,24 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,49 (t, J = 6,8 Hz, 3H)

El compuesto **83** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **82** como material de partida, LiOH·H<sub>2</sub>O como base, y el paso 1 a 30 °C durante 2 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 6-7. Se obtuvo el compuesto **83** como un sólido blanco.

El compuesto **104** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **83** y el compuesto **2b** como materiales de partida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150\*50 mm\*3 um; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 30 %-60 %, 10 min) y la solución se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo **104** (rendimiento del 45,48 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 376,2 (M+H<sup>+</sup>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,31 - 8,13 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 - 7,74 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 6,93 (m, 3H), 6,52 - 6,35 (m, 1H), 5,02 - 4,59 (m, 2H), 4,30 - 3,77 (m, 2H), 3,28 - 2,87 (m, 3H), 1,62 - 1,15 (m, 3H).

**Esquema 29.**

El compuesto **85** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **8** con el compuesto **84** y EtI como materiales de partida y el paso 1 a 50 °C durante 12 h. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **85** como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 262,8$  ( $M+H^+$ )

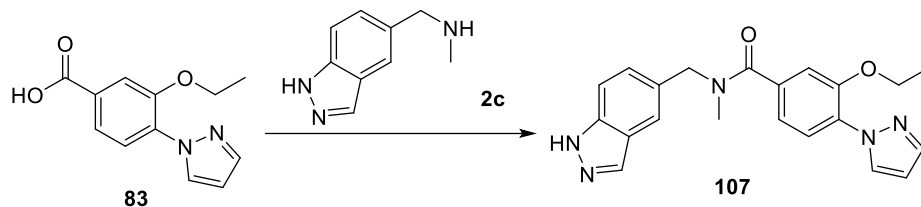
El compuesto **86** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **85** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 30 °C durante 12 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 3. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **86** como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 233,05$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **105** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **86** y el compuesto **2b** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 150\*25 mm\*10  $\mu$ m; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 37 %-67 %, 10 min), y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **105** (18,7 mg, 49,55  $\mu$ mol, rendimiento del 29,01 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 377,9$  ( $M+H^+$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 8,30 - 7,98$  (m, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (br s, 3H), 4,95 - 4,62 (m, 2H), 4,24 - 3,92 (m, 2H), 3,15 - 2,91 (m, 3H), 1,54 - 1,30 (m, 3H)

El compuesto **106** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **86** y el compuesto **2c** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 150\*25 mm\*10  $\mu$ m; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 36 %-66 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo **106** (14,7 mg, 38,95  $\mu$ mol, rendimiento del 22,81 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 377,9$  ( $M+H^+$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 8,28 - 8,00$  (m,

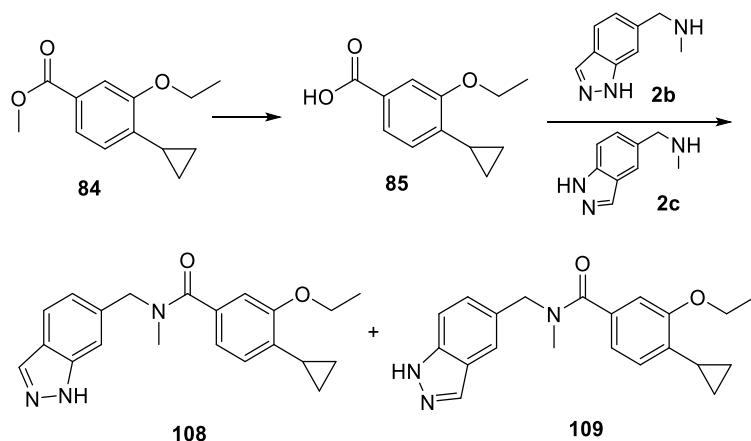
1H), 7,60 (br s, 3H), 7,29 (s, 3H), 5,00 - 4,52 (m, 2H), 4,28 - 3,91 (m, 2H), 2,90 (br s, 3H), 1,63 - 1,16 (m, 3H).

### Esquema 30.



El compuesto **107** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **83** y el compuesto **2c** como materiales de partida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150\*25 mm\* 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 25 %-55 %, 10 min) y la solución se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo **107** (32 mg, 85,24  $\mu$ mol, rendimiento del 39,59 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 376,2 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,27 - 8,12 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,42 (m, 2H), 7,27 - 7,06 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,98 - 4,58 (m, 2H), 4,25 - 3,90 (m, 2H), 3,16 - 2,88 (m, 3H), 1,49 - 1,23 (m, 3H).

### Esquema 31.

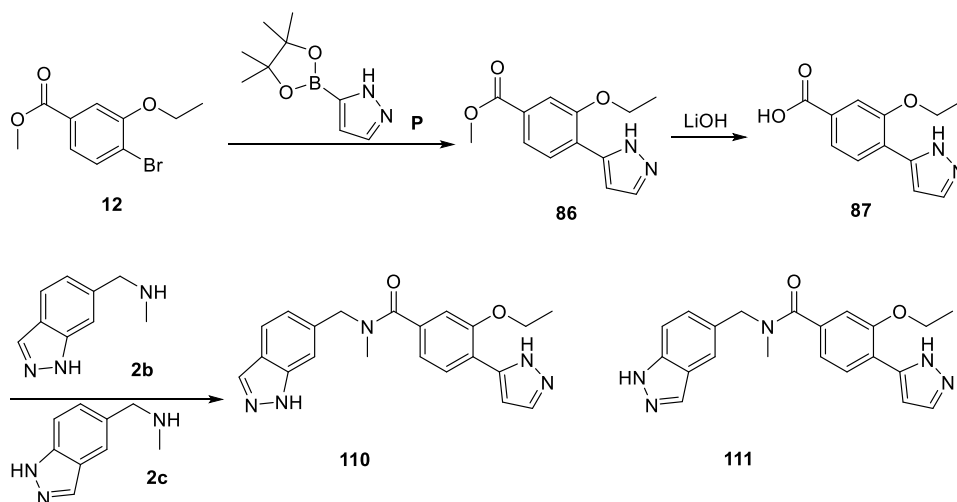


El compuesto **85** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **84** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 30  $^{\circ}$ C durante 12 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 3. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **85** como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 205,1 ( $M+H^+$ ).

El compuesto **108** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **85** y el compuesto **2b** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 150\*25 mm\*10  $\mu$ m; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 38 %-68 %, 10 min), y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **108** (12,57 mg, 35,97  $\mu$ mol, rendimiento del 12,37 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**  $m/z$  = 350,0 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,18 - 8,00 (m, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,60 - 7,34 (m, 1H), 6,98 (br s, 3H), 6,89 - 6,70 (m, 1H), 4,98 - 4,59 (m, 2H), 4,22 - 3,77 (m, 2H), 3,19 - 2,83 (m, 3H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,54 - 1,24 (m, 3H), 1,07 - 0,85 (m, 2H), 0,74 - 0,57 (m, 2H).

El compuesto **109** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **85** y el compuesto **2c** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 150\*25 mm\*10  $\mu$ m; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 37 %-67 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo **109** (43,01 mg, 123,09  $\mu$ mol, rendimiento del 42,31 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 350,0 ( $M+H^+$ ).  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,01 (s, 1H), 7,76 - 7,50 (m, 1H), 7,43 (br d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,77 - 6,61 (m, 1H), 4,85 - 4,51 (m, 2H), 4,11 - 3,75 (m, 2H), 3,12 - 2,73 (m, 3H), 2,26 - 2,05 (m, 1H), 1,48 - 1,15 (m, 3H), 0,87 (br d,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 0,59 (br s, 2H).

## 20 Esquema 32.



El compuesto **86** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **12** y el compuesto **P** como materiales de partida. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante

cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 20/1, producto deseado R<sub>f</sub> = 0,3). Se obtuvo el compuesto **86** (rendimiento del 84,17 %) como un aceite amarillo. **LCMS**: m/z = 246,9 (M+H<sup>+</sup>)

El compuesto **87** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **86** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 30 °C durante 12 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 3. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **87** (rendimiento del 30,73 %, pureza del 61 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 231,1 (M+H<sup>+</sup>)

El compuesto **110** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **87** y el compuesto **2b** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\*10 um; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 24 %-54 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo **110** (13,94 mg, 36,39 umol, rendimiento del 16,90 %, pureza del 98 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 376,0 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ = 8,12 - 8,01 (m, 1H), 7,91 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,02 (br d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,93 - 6,72 (m, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,30 - 4,14 (m, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 1H), 3,20 - 2,96 (m, 3H), 1,58 - 1,22 (m, 3H)

El compuesto **111** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **87** y el compuesto **2c** como materiales de partida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\*10 um; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 22 %-52 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **111** (rendimiento del 23,70 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z = 376,0 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,77 - 7,33 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,16 - 6,95 (m, 2H), 6,74 - 6,51 (m, 1H), 4,91 - 4,51 (m, 2H), 4,30 - 3,89 (m, 2H), 3,10 - 2,78 (m, 3H), 1,64 - 1,22 (m, 3H).

El compuesto **150** se preparó de manera similar al **111** y se obtuvo como un sólido blanco (4,83 mg, 9,74 umol, rendimiento del 12,37 %, pureza del 96,7 %). **LCMS**: m/z=480,0 (M-H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 12,31 - 12,04 (m, 1H), 8,50 - 8,28 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,53 - 7,39 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,84 - 6,66 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,50 - 4,28 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 0,9, 4,8 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

El compuesto **151** se preparó de manera similar al **111** y se obtuvo como un sólido blanco (5,96 mg, 12,28 umol, rendimiento del 15,43 %, pureza del 100 %). **LCMS**: m/z=486,41 (M-H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 12,59 - 12,20 (m, 1H), 8,40 - 8,19 (m, 2H),

7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,83 - 6,69 (m, 1H), 5,01 (br s, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 6H), 1,36 (td,  $J = 3,6, 6,9$  Hz, 3H).

El **compuesto 152** se preparó de manera similar al **111** y se obtuvo como un sólido blanco

5 (4,5 mg, 8,70  $\mu$ mol, rendimiento del 28,23 %, pureza del 94 %). **LCMS**:  $m/z=487,1$  (M-H+)

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,65 - 12,04$  (m, 1H), 8,42 - 8,22 (m, 2H), 7,90 - 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,88 - 6,58 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,52 - 4,16 (m, 2H), 3,29 - 3,14 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 3H).

10 El **compuesto 153** se preparó de manera similar al **111** y se obtuvo como un sólido blanco (23,50 mg, 47,47  $\mu$ mol, rendimiento del 41,82 %, pureza del 98,27 %). **LCMS**:  $m/z=487,4$  (M-H+)

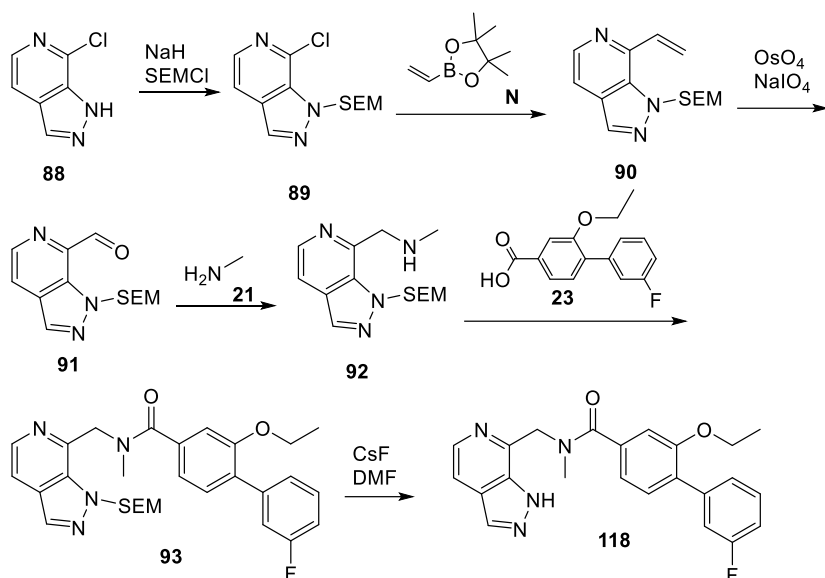
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,52 - 12,19$  (m, 1H), 8,86 (dd,  $J = 2,4, 7,8$  Hz, 1H), 8,44 - 8,31 (m, 2H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,22 (dd,  $J = 8,7, 11,6$  Hz, 1H), 6,84 - 6,70 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,17 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 6H), 1,52 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

El **compuesto 170** se preparó de manera similar al **111** y se obtuvo como un sólido blanco (4,37 mg, 10,42  $\mu$ mol, rendimiento del 7,38 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 420,0$  (M-H+)

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta=8,22 - 8,17$  (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,11 (br d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,44 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,06 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

El **compuesto 199** se preparó de manera similar al **111** y se obtuvo como un sólido blanco (6,82 mg, 13,40  $\mu$ mol, rendimiento del 15,03 %, pureza del 95 %). **LCMS**:  $m/z = 487,2$  (M-H+)

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,50 - 8,40$  (m, 2H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,38 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 5,03 - 4,97 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 6H), 1,39 - 1,34 (m, 3H).

**Esquema 33.**

El compuesto **89** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **18** con el compuesto **88** como material de partida. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep.

- 5 (PE : EtOAc = 2 : 1). Se obtuvo el compuesto **89** como un aceite amarillo. **LCMS**:  $m/z$  = 284,0 ( $M+H^+$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,61 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 0,99 - 0,87 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

- El compuesto **90** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **001** con el compuesto **89** y el compuesto **N** como materiales de partida y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base. La mezcla  
10 se filtró y el filtrado se concentró in vacuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo = de 14 : 1 a 12 : 1. El compuesto **90** se obtuvo como un aceite amarillo. **LCMS**:  $m/z$  = 276,1 ( $M+H^+$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 8,41 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 - 7,58 (m, 2H), 6,59 (dd,  $J$  = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,75 (dd,  $J$  = 1,9, 10,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 1,00 - 0,87 (m, 2H), 0,02 - -0,06 (m, 9H).  
15

El compuesto **91** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **20** con el compuesto **90** como material de partida. El compuesto **91** se obtuvo como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 10,29 (s, 1H), 8,62 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 0,87 - 0,77 (m, 2H), -0,09 (s, 9H)

- 20 El compuesto **92** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **2** con el compuesto **91** como material de partida, el paso 1 a 20 °C durante 2 h y el paso 2 a 20 °C durante 2 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (HCl, columna: 3\_Phenomenex Luna C18 75\*30 mm\*3  $\mu$ m; fase móvil: [agua(HCl al 0,05 %)-ACN]; %B: 23 %-

43 %, 9 min), y la solución purificada se liofilizó. El compuesto **92** (rendimiento del 33,73 %, pureza del 100 %, HCl) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 293,1$  ( $M+H^+$ )

El compuesto **93** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **92** y el compuesto **23** como materiales de partida y el paso 1 a 20 °C durante 12 h.

- 5 El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\*10  $\mu$ m; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 63 %-93 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó. El compuesto **93** (15 mg, 24,80  $\mu$ mol, rendimiento del 40,78 %, pureza del 88,4 %) se obtuvo como un aceite negro. **LCMS**:  $m/z = 535,3$  ( $M+H^+$ )

- El compuesto **118** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **038** con el  
10 compuesto **93** como material de partida y el paso 1 a 80 °C durante 12 h. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex Luna C18 150\*25 mm\*10  $\mu$ m; fase móvil: [agua(FA al 0,225 %)-ACN]; %B: 32 %-62 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **118** (2,4 mg, 5,93  $\mu$ mol, rendimiento del 23,93 %, pureza del 100 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 405,2$  ( $M+H^+$ ) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,10$  (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,53 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 4H), 6,99 - 6,87 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 3,92 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

- El compuesto **158** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanco (5,27 mg, 10,97  $\mu$ mol, rendimiento del 31,68 %, pureza del 93,12 %). **LCMS**:  $m/z=448,1$  ( $M+H^+$ ) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,50$  - 8,24 (m, 1H), 7,36 (br dd,  $J = 8,9$ , 16,7 Hz, 6H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,18 - 4,01 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 3H).

- El compuesto **159** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanco (7,71 mg, 17,15  $\mu$ mol, rendimiento del 24,78 %, pureza del 99,56 %). **LCMS**:  $m/z=448,1$  ( $M+H^+$ ) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,68$  (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,31 (br d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 4,07 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,37 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

- El compuesto **191** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanco (9,7 mg, 22,19  $\mu$ mol, rendimiento del 62,66 %, pureza del 99,4 %). **LCMS**:  $m/z = 435,2$  ( $M-H+$ )  
30 **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,27$  - 11,78 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,08 - 7,00 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,06 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,03 - 4,02 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

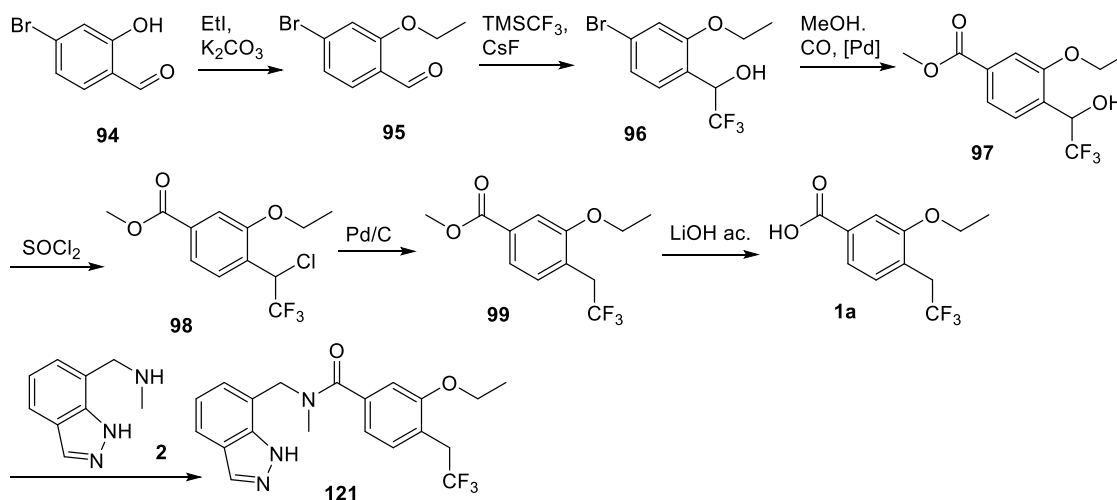
El compuesto **192** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanco

(21,8 mg, 49,37  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 58,82 %, pureza del 98,4 %). **LCMS**:  $m/z=435,2$  ( $M-H^+$ )  
 **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,18 - 11,95 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,07 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,37 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H).

- 5 El **compuesto 193** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 45,17  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 51,65 %, pureza del 99,7 %). **LCMS**:  $m/z$  = 442,1 ( $M-H^+$ )  
 **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,08 - 11,98 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (t,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (td,  $J$  = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,62 (td,  $J$  = 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,31 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,07 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,36 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H).

- El **compuesto 208** se preparó de manera similar al **038** y se obtuvo como un sólido blanco (2,4 mg, 4,83  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 21,29 %, pureza del 97,94 %). **LCMS**:  $m/z$  = 487,3 ( $M-H^+$ )  
 **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ =13,14 - 12,94 (m, 1H), 9,47 - 8,45 (m, 1H), 8,28 (dd,  $J$  = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J$  = 8,6, 11,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,07 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,06 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H).

#### Esquema 34.



- 20 El compuesto **97** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **77** con el compuesto **96** como material de partida. El producto en bruto se purificó mediante columna en sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1,  $R_f$ =0,6) y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. Se obtuvo el compuesto **97** (rendimiento del 34,83 %, pureza del 90 %) como un sólido amarillo y se usó en el paso siguiente. **LCMS**:  $m/z$  = 277,0 ( $M-H^+$ )

A una mezcla del compuesto **97** (180 mg, 646,96  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), Py (5,12 mg, 64,70  $\mu\text{mol}$ , 5,22  $\mu\text{L}$ , 0,1 eq) en tolueno (5 mL) se le añadió  $\text{SOCl}_2$  (153,94 mg, 1,29 mmol, 93,86  $\mu\text{L}$ , 2 eq) a 0 °C, y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La TLC (PE:EA=5:1,  $R_f$ =0,6) mostró que el compuesto **97** se consumió por completo y se observó una nueva mancha. La solución se extrajo con acetato de etilo (3\*10 mL), la fase orgánica se concentró para proporcionar un residuo. La solución se purificó mediante columna en sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1,  $R_f$ =0,6) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El compuesto **98** (130 mg, 394,38  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 60,96 %, pureza del 90 %) se obtuvo como un aceite amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ -d)  $\delta$  = 7,70 (s, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 6,06 - 5,74 (m, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

El compuesto **99** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **10** con el compuesto **98** como material de partida, MeOH como disolvente, y el paso 1 a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se purificó mediante TLC prep. (PE:EA=5:1,  $R_f$ =0,6), y la solución purificada se concentró para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **99** (rendimiento del 77,54 %, pureza del 99 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 262,8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) El compuesto **1a** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **9** con el compuesto **99** como material de partida, LiOH como base y el paso 1 a 30 °C durante 1 h. Además, el pH de la solución resultante se ajustó hasta 1. El compuesto **1a** (rendimiento del 64,56 %, pureza del 100 %) se obtuvo como un sólido blanco.

**LCMS**:  $m/z$  = 247,1 ( $\text{M}-\text{H}^+$ )

El Compuesto **121** se preparó tal como se describió para la síntesis del compuesto **4** con el compuesto **1a** y el compuesto **2** como materiales de partida. La solución se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters Xbridge 150\*25 mm\* 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  a 10 mM)-ACN]; %B: 44 %-74 %, 9 min), y la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido marrón. El compuesto **121** (46,89 mg, 116,26  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 64,12 %, pureza del 97,04 %) se obtuvo como un sólido marrón. **LCMS**:  $m/z$  = 392,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ -d)  $\delta$  = 8,49 - 8,33 (m, 1H), 8,11 - 8,00 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,45 - 4,27 (m, 2H), 3,87 - 3,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

El compuesto **178** se preparó de manera similar al **121** y se obtuvo como un sólido blanco (8 mg, 17,40  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 6,23 %, pureza del 93,4 %). **LCMS**:  $m/z$  = 430,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $^1\text{H NMR}$ : (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ -d)  $\delta$  8,18 - 8,07 (m, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,95 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J =

6,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,47 - 4,21 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 0,88 - 0,62 (m, 4H).

El **compuesto 179** se preparó de manera similar al **121** y se obtuvo como un sólido blanco (35 mg, 84,03  $\mu$ mol, rendimiento del 57,42 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z$  = 443,2 ( $M+H^+$ )

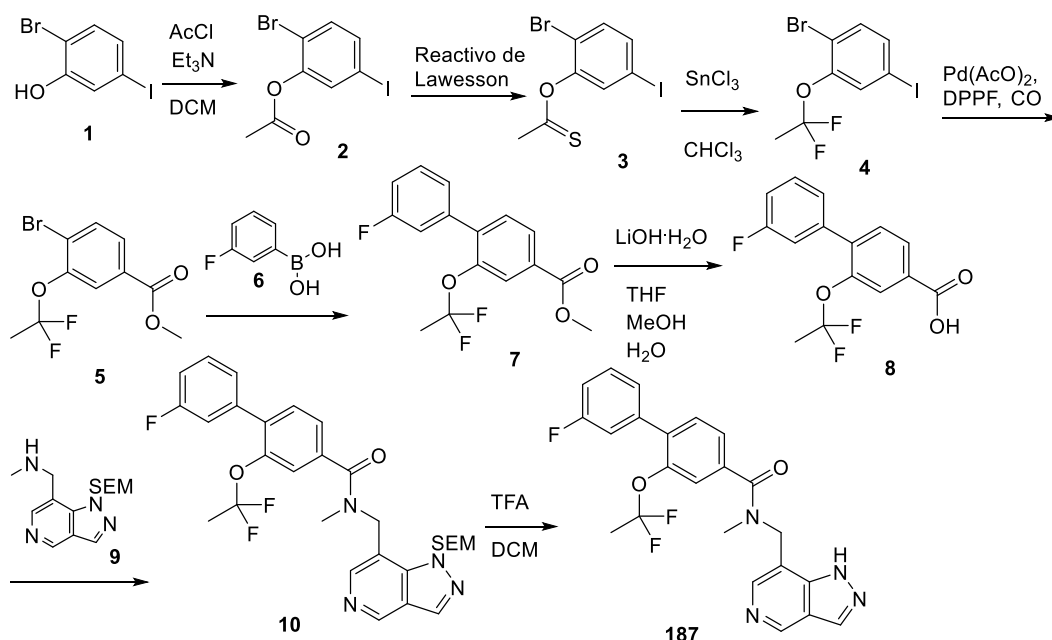
5  **$^1H$  NMR**: (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 7,90 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,13 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,46 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 3H)

10 El **compuesto 180** se preparó de manera similar al **121** y se obtuvo como un sólido blanco (12 mg, 28,30  $\mu$ mol, rendimiento del 12,94 %, pureza del 98,451 %). **LCMS**:  $m/z$  = 418,1 ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR**: (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 2H), 7,86 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,48 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,45 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

15 El **compuesto 181** se preparó de manera similar al **121** y se obtuvo como un sólido blanco (13,11 mg, 33,40  $\mu$ mol, rendimiento del 16,01 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z$  = 393,1 ( $M+H^+$ ).

20 El **compuesto 182** se preparó de manera similar al **121** y se obtuvo como un sólido blanco (14,8 mg, 37,33  $\mu$ mol, rendimiento del 17,23 % y pureza del 99 %). **LCMS**:  $m/z$  = 418,1 ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR**: (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  8,97 - 8,95 (m, 1H), 8,92 - 8,89 (m, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 5,02 - 4,97 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,06 - 2,98 (m, 3H), 1,51 - 1,46 (m, 3H)

### Esquema 35.



A una solución del compuesto **1** en  $\text{DCM}$  (35 mL) se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,40 g, 13,85 mmol, 1,93 mL, 1,2 eq) y cloruro de acetilo (1,09 g, 13,85 mmol, 988,40  $\mu\text{L}$ , 1,2 eq), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 12 horas en  $\text{N}_2$ . La TLC (PE:EtOAc=10:1, producto  $R_f$ = 0,8) demostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 20/1 (producto deseado  $R_f$ =0,8). El compuesto **2** se obtuvo como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$ :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-d}$ )  $\delta$  = 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 3H).

A una solución del compuesto **2** (2,5 g, 7,33 mmol, 1 eq) en 108-67-8 (30 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (8,90 g, 22,00 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 180 °C durante 4 h. La TLC (PE:EtOAc=10:1) mostró que permanecía la mayor parte del material de partida y se detectó un nuevo punto. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego la mezcla se vertió en agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL X 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL X 3), se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 80/1, producto deseado  $R_f$ =0,6). El compuesto **3** se obtuvo como un sólido amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-d}$ )  $\delta$  = 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 2,71 (s, 3H).

A una solución del compuesto **3** (600 mg, 1,68 mmol, 1 eq) en CHCl<sub>3</sub> (10 mL) se le añadió SbCl<sub>3</sub> (1,15 g, 5,04 mmol, 3 eq) y BAST (1,12 g, 5,04 mmol, 1,10 mL, 3 eq) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La TLC (PE, material de partida R<sub>f</sub>=0,6, producto deseado R<sub>f</sub>=0,9) mostró que la reacción se había completado. Una vez completada la reacción, la  
 5 mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL X 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL X 3), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0). El compuesto **4** (170 mg, 468,40 umol, rendimiento del 27,87 %, pureza N/D) se obtuvo como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR: <sup>1</sup>H NMR  
 10 (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,99 (t, J = 13,4 Hz, 3H).

A una solución del compuesto **4** (110 mg, 303,08 umol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,80 mg, 30,31 umol, 0,1 eq) y DPPF (33,60 mg, 60,62 umol, 0,2 eq) y TEA (153,34 mg, 1,52 mmol, 210,93 uL, 5 eq), la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h en CO  
 15 (50 psi). Una vez que se completó la reacción, la mezcla se filtró en N<sub>2</sub> y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (PE:EtOAc=10:1, producto deseado R<sub>f</sub>=0,7). El compuesto **5** (70 mg, 237,23 umol, rendimiento del 78,27 %, pureza N/D) se obtuvo como un aceite incoloro.

A una solución del compuesto **5** (30 mg, 101,67 umol, 1 eq) y el compuesto **6** (21,34 mg, 152,50 umol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,10 mg, 203,34 umol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,15 mg, 5,08 umol, 0,05 eq), la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en N<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El  
 20 producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo : acetato de etilo = 10:1, producto deseado R<sub>f</sub>=0,6). El compuesto **7** (26 mg, 83,00 umol, rendimiento del 81,63 %, pureza del 99,043 %) se obtuvo como un aceite incoloro. LCMS: m/z=311,1 (M+H<sup>+</sup>).

A una solución del compuesto **7** (26 mg, 83,80 umol, 1 eq) en H<sub>2</sub>O (2 mL), THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (17,58 mg, 418,99 umol, 5 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH=5 con HCl (1 M), luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL X 3) y la fase orgánica combinada se lavó con sal saturada  
 30 (10 mL X 1) y se secó en sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación. El ácido del compuesto **8** (20 mg, 67,51 umol, rendimiento del 80,57 %) se obtuvo como un sólido blanco. LCMS: m/z=295,1 (M-H<sup>+</sup>).

A una solución del compuesto **8** (20 mg, 67,51  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) y el compuesto **9** (29,62 mg, 101,27  $\mu\text{mol}$ , 1,5 *eq*) en DCM (2 mL) se le añadió EDCI (19,41 mg, 101,27  $\mu\text{mol}$ , 1,5 *eq*) y DMAP (824,79  $\mu\text{g}$ , 6,75  $\mu\text{mol}$ , 0,1 *eq*), la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo : acetato de etilo = 0:1, producto deseado  $R_f=0,7$ ). El compuesto **10** (45 mg, en bruto) se obtuvo como un aceite incoloro. **LCMS**:  $m/z=571,2$  ( $M+H^+$ ). Una solución del compuesto **10** (45 mg, 78,85  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) en TFA (2 mL) y DCM (2 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto en bruto, el producto en bruto se disolvió en MeOH (10 mL) y se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (500 mg), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 15 %-45 %, 9 min), la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el **compuesto 187** (5,32 mg, 11,92  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 15,11 %, pureza del 98,643 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 441,1$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$** : (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 9,29 - 9,17$  (m, 1H), 8,47 - 8,37 (m, 2H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 2H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,73 (s, 3H). El **compuesto 126** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (3 mg, 6,84  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 12,87 %, pureza del 99 %). **LCMS**:  $m/z = 435,3$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$**  (CLOROFORMO- $d$ , 400 MHz)  $\delta$  12,0-12,3 (m, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 1H), 4,8-5,0 (m, 2H), 4,1-4,4 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 1H), 0,5-0,8 (m, 4H). El **compuesto 133** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (17 mg, 40,34  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 89,02 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 422,2$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$**  (CLOROFORMO- $d$ , 400 MHz)  $\delta$  12,01 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 4H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J = 4,6, 7,6$  Hz, 1H), 6,77 (t,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 6,68 (dd,  $J = 7,8, 9,4$  Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,94 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,21 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). El **compuesto 160** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z=461,2$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$**  (CLOROFORMO- $d$ , 400 MHz)  $\delta$  12,36 - 11,98 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,59 - 8,39 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (br d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,06 (s, 3H), 6,27 - 6,18 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,07 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,13 (d,  $J = 4,9$  Hz, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,37 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). El **compuesto 161** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z=475,2$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$**  (CLOROFORMO- $d$ , 400 MHz)  $\delta$  12,32 - 11,98 (m, 1H),

8,21 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 5H), 7,28 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,17 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,34 (br s, 3H), 3,11 (s, 6H), 1,47 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

El **compuesto 165** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un aceite incoloro (5,16 mg, 11,65 umol, rendimiento del 16,66 %, pureza del 99,7 %). **LCMS:**  $m/z = 442,2$

- 5 (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 8,65 - 8,21$  (m, 1H), 7,88 - 7,71 (m, 4H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,76 (br t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,04 - 4,74 (m, 2H), 3,98 (br s, 1H), 3,28 - 2,88 (m, 3H), 1,00 - 0,82 (m, 4H)

El **compuesto 171** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (13,42 mg, 31,38 umol, rendimiento del 12,48 %, pureza del 99,7 %). **LCMS:**  $m/z = 427,2$

- 10 (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-d, 400 MHz)  $\delta$  12,57 - 11,40 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H).

- 15 El **compuesto 188** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un aceite incoloro (5,76 mg, 12,82 umol, rendimiento del 13,63 %, pureza del 94,046 %). **LCMS:**  $m/z = 423,1$  (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 9,20$  (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,46 (s, 5H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,77 (br s, 3H).

- 20 El **compuesto 189** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (2,8 mg, 6,38 umol, rendimiento del 8,45 %, pureza del 91 %). **LCMS:**  $m/z = 400,0$  (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-d, 400 MHz)  $\delta$  9,1-9,2 (m, 1H), 8,3-8,4 (m, 1H), 8,2-8,3 (m, 1H), 7,7-7,8 (m, 1H), 7,6-7,6 (m, 1H), 7,5-7,5 (m, 1H), 7,5-7,5 (m, 1H), 7,5-7,5 (m, 1H), 7,4-7,4 (m, 3H), 4,9-5,0 (m, 2H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,2-3,4 (m, 3H), 0,7-0,8 (m, 4H).

- 25 El **compuesto 201** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS:**  $m/z = 456,1$  (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-d, 400 MHz)  $\delta$  9,2-9,3 (m, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 8,3-8,4 (m, 2H), 8,2-8,3 (m, 1H), 7,68 (d, 1H,  $J=7,9$  Hz), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 4,9-5,1 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,49 (t, 3H,  $J=6,9$  Hz).

- El **compuesto 202** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco  
30 (8,34 mg, 19,15 umol, rendimiento del 33,73 %, pureza del 99,50 %). **LCMS:**  $m/z=434,2$  (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-d, 400 MHz)  $\delta$  12,07 (br dd,  $J = 6,6, 9,6$  Hz, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,46 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 7,45 (dt,  $J = 6,1, 8,0$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H),

5,30 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 5,03 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,79 (dd,  $J = 5,1, 7,8$  Hz, 2H), 3,11 (s, 3H).

El **compuesto 203** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 44,30  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 25,77 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 451,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

5 **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz)  $\delta$  13,08 - 11,63 (m, 1H), 9,33 - 9,19 (m, 1H), 8,52 - 8,46 (m, 1H), 8,46 - 8,43 (m, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 5,41 - 5,22 (m, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 2H), 5,03 - 4,97 (m, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 3,20 - 3,06 (m, 3H).

10 El **compuesto 204** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (6,9 mg, 14,60  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 25,28 %, pureza del 97 %). **LCMS**:  $m/z = 459,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz)  $\delta$  11,9-12,0 (m, 1H), 9,1-9,2 (m, 1H), 8,4-8,5 (m, 1H), 8,3-8,4 (m, 1H), 8,3-8,3 (m, 1H), 8,2-8,3 (m, 1H), 8,1-8,1 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,02 (d, 1H,  $J=1,6$  Hz), 5,34 (quin, 1H,  $J=5,4$  Hz), 5,05 (t, 2H,  $J=6,9$  Hz), 4,9-5,0 (m, 2H), 4,7-4,8 (m, 2H), 3,1-3,1 (m, 3H).

15 El **compuesto 205** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (64 mg, 156,92  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 93,22 % y pureza del 99,16 %). **LCMS**:  $m/z = 405,0$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz)  $\delta$  13,01 - 11,99 (m, 1H), 9,41 - 9,03 (m, 1H), 8,52 - 8,30 (m, 2H), 7,29 (td,  $J = 2,9, 7,8$  Hz, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,06 - 6,94 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,00 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,31 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

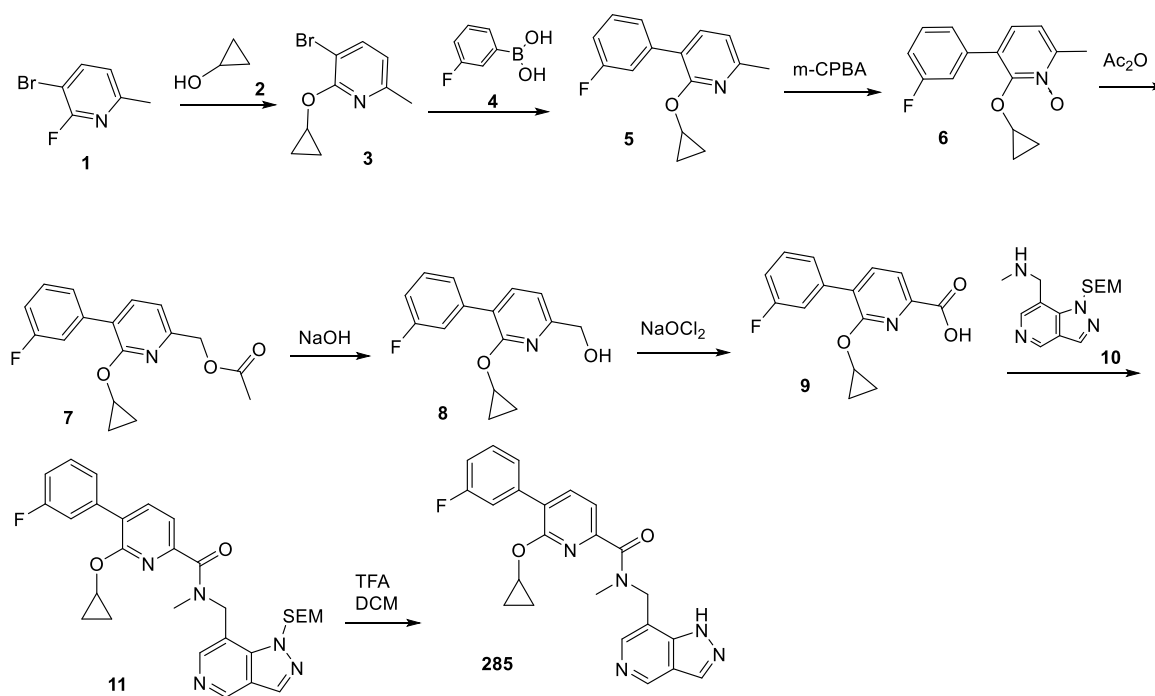
20 El **compuesto 215** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (2,87 mg, 6,85  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 24,91 %, pureza del 99,1 %). **LCMS**:  $m/z = 416,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz)  $\delta$  13,16 - 11,40 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 4,99 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,16 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,41 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

25 El **compuesto 217** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (5,8 mg, 13,46  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 15,01 %, pureza del 99,2 %). **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz)  $\delta$  13,04 - 11,82 (m, 1H), 8,40 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 5,00 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,85 (tt,  $J = 3,0, 5,9$  Hz, 1H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), 0,83 - 0,72 (m, 2H).

30 El **compuesto 218** se preparó de manera similar al **187** y se obtuvo como un sólido blanco (9,8 mg, 21,56  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 22,93 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 455,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz)  $\delta$  12,33 - 11,77 (m, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,58 (br d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H),

7,50 - 7,43 (m, 1H), 4,85 - 4,64 (m, 2H), 4,30 - 3,99 (m, 4H), 3,22 - 2,78 (m, 3H), 0,88 - 0,50 (m, 4H).

### Esquema 36.



A una solución del compuesto **1** (2 g, 10,53 mmol, 1 eq) y el compuesto **2** (916,97 mg, 15,79 mmol, 1,5 eq) en THF (20 mL) se le añadió t-BuOK (2,36 g, 21,05 mmol, 2 eq) a 0 °C, y luego se agitó a 50 °C durante 2 h. La reacción se agitó a 50 °C durante 10 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con PE para proporcionar el producto. El compuesto **3** (2,17 g, 9,51 mmol, rendimiento del 90,39 %) se obtuvo como un aceite incoloro. **LCMS**: m/z = 226,9 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,62-7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65-6,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,80 - 0,78 (m, 4H)

A una solución de compuesto **3** (2,17 g, 9,51 mmol, 1 eq) y compuesto **4** (1,60 g, 11,42 mmol, 1,2 eq) en dioxano (25 mL)/H<sub>2</sub>O (2,5 mL) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,63 g, 19,03 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (388,47 mg, 475,70 μmol, 0,05 eq), y luego la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h en N<sub>2</sub>. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadieron 50 mL y

hubo extracción con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con PE:EtOAc=de 1:0 a 20:1 para proporcionar el producto. El compuesto **5** (1,56 g, 6,41 mmol, rendimiento del 67,40 %) se obtuvo como un aceite incoloro. **LCMS:**  $m/z = 244,0$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H}$  NMR:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 7,41$  (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,76 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 0,71 - 0,63 (m, 4H)

A una solución del compuesto **5** (800 mg, 3,29 mmol, 1 eq) en DCM (8 mL) se le añadió m-CPBA (2,00 g, 9,87 mmol, pureza del 85 %, 3 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas en  $\text{N}_2$ . Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en solución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo=de 1/1 a 1/5, producto deseado  $R_f=0,3$ ). El compuesto **6** (350 mg, 1,35 mmol, rendimiento del 41,05 %, pureza N/D) se obtuvo como un aceite amarillo. **LCMS:**  $m/z = 260,1$  ( $M+H^+$ )

Una solución del compuesto **6** (338,68 mg, 1,31 mmol, 1 eq) en  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5,45 g, 53,38 mmol, 5,00 mL, 40,87 eq) se agitó a 120 °C durante 12 horas en  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (150 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica separada se secó en ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo:acetato de etilo=de 100/0 a 100/10 (masa deseada  $R_f=0,4$ ). Se obtuvo el compuesto **7** (1,2 g, en bruto) como un líquido amarillo. **LCMS:**  $m/z=302,0$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 7,57 - 7,50$  (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 5,19 - 5,09 (m, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 2,13 - 2,11 (m, 3H), 0,72 - 0,62 (m, 4H).

A una solución del compuesto **7** (1,2 g, 3,98 mmol, 1 eq) en THF (12 mL), MeOH (12 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (12 mL) se le añadió NaOH (1,59 g, 39,83 mmol, 10 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas en  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (250 mL) y agua (250 mL), la capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de NaCl, se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo:acetato

de etilo=de 100/0 a 100/20 (producto deseado Rf=0,2). El compuesto **8** (169 mg, 644,00 umol, rendimiento del 16,17 %, pureza del 98,8 %) se obtuvo como un aceite amarillo. **LCMS:** m/z=260,1 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del compuesto **8** (140 mg, 539,97 umol, 1 eq) en ACN (5 mL) se le añadió NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2 M, 404,98 uL, 1,5 eq) y TEMPO (169,82 mg, 1,08 mmol, 2 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h, luego se añadió clorito de sodio (146,51 mg, 1,62 mmol, 3 eq) y NaClO (1,21 g, 1,62 mmol, 996,60 uL, pureza del 10 %, 3 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se vertió en solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLX3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. **LCMS:** m/z=274,0 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del compuesto **1** (40 mg, 146,38 umol, 1 eq) y el compuesto **2** (42,81 mg, 146,38 umol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió EDCI (42,09 mg, 219,57 umol, 1,5 eq) y DMAP (1,79 mg, 14,64 umol, 0,1 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Evaporar la solución en un baño de agua a presión reducida mediante el uso de un evaporador giratorio. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (acetato de etilo, producto deseado Rf=0,8). Se obtuvo el compuesto **3** (10 mg, 17,36 umol, rendimiento del 11,86 %, pureza del 95,1 %) como un aceite incoloro. **LCMS:** m/z=548,2 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del compuesto **3** (10 mg, 18,26 umol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 739,72 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (FA, columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 14 %-44 %, 9 min), la solución purificada se liofilizó. Se obtuvo el compuesto **285** (2,2 mg, 4,83 umol, rendimiento del 26,44 %, pureza del 91,6 %) como un sólido amarillo. **LCMS:** m/z=418,2 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 12,47 - 11,95 (m, 1H), 9,40 - 8,87 (m, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (br s, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 5,16 - 4,77 (m, 2H), 4,43 - 3,95 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 0,81 - 0,59 (m, 4H).

El **compuesto 127** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido amarillo claro (10,08 mg, 21,44 umol, rendimiento del 29,19 %, pureza del 93,90 %). **LCMS:** m/z=440,6 (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 12,30 - 11,88 (m, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 6,83 - 6,69 (m, 1H), 5,05 - 4,83 (m, 2H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,33 - 3,16

(m, 3H), 0,87 - 0,64 (m, 4H).

El **compuesto 128** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanquecino (3,5 mg, 8,02 umol, rendimiento del 11,32 %, pureza del 99,5 %). **LCMS**: m/z = 435,1 (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,47 - 11,38 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,74 (br s, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 3H), 0,88 - 0,77 (m, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H).

El **compuesto 129** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (4 mg, 8,52 umol, rendimiento del 19,33 %, pureza del 97,9 %). **LCMS**: m/z = 460,2 (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,12 - 11,94 (m, 1H), 8,44 - 8,40 (m, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 4,99 - 4,91 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 3H), 0,99 - 0,89 (m, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 2H).

El **compuesto 130** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (3,4 mg, 7,21 umol, rendimiento del 16,81 %, pureza del 96 %). **LCMS**: m/z = 453,3 (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,12 - 12,03 (m, 1H), 8,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 4,5, 7,6 Hz, 1H), 6,85 (tt, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,8, 9,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,86 (tt, J = 3,0, 5,9 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 0,94 - 0,90 (m, 2H), 0,87 - 0,83 (m, 2H).

El **compuesto 131** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (13,1 mg, 29,68 umol, rendimiento del 24,20 %, pureza del 99,8 %). **LCMS**: m/z = 441,2 (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,48 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 8H), 7,10 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,76 (br s, 1H), 3,13 (s, 3H), 0,88 - 0,69 (m, 4H).

El **compuesto 143** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanquecino (2,9 mg, 6,69 umol, rendimiento del 11,34 %, pureza del 100 %). **LCMS**: m/z = 434,2 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,11 - 11,61 (m, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (br d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 3H), 5,11 (br s, 2H), 5,02 - 4,91 (m, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 3H), 1,45 - 1,28 (m, 3H).

El **compuesto 144** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanquecino (10 mg, 23,93 umol, rendimiento del 32,77 %, pureza del 99,9 %). **LCMS**: m/z=418,3 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 11,62 - 11,54 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 7,15 - 7,01 (m, 5H), 4,97 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H),

3,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

El **compuesto 145** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (7,6 mg, 17,48 umol, rendimiento del 16,42 %, pureza del 99,7 %). **LCMS**: m/z = 434,2 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,15 - 11,72 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 3H), 6,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,99 - 2,97 (m, 3H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

El **compuesto 146** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (11,4 mg, 26,24 umol, rendimiento del 37,04 %, pureza del 100 %). **LCMS**: m/z = 435,1 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 1,38 (t, J=7,00 Hz, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,39 - 4,45 (m, 2 H) 4,90 (s, 2 H) 6,42 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 7,18 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,35 (br d, J=7,38 Hz, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,45 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 11,76 - 12,08 (m, 1 H).

El **compuesto 156** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (4,79 mg, 10,30 umol, rendimiento del 24,35 %, pureza del 99,048 %). **LCMS**: m/z=613,3 (M+Na<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,23 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,21 (m, 6H), 7,18 - 6,83 (m, 3H), 5,21 - 4,95 (m, 2H), 4,67 - 4,47 (m, 1H), 4,23 - 3,49 (m, 2H), 3,27 - 2,90 (m, 6H), 1,46 - 1,22 (m, 3H), 1,09 (br s, 1H).

El **compuesto 157** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (15,6 mg, 32,87 umol, rendimiento del 50,98 %, pureza del 100 %). **LCMS**: m/z=475,2 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,25 - 12,07 (m, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 5H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 6,77 (m, 3H), 5,05 - 4,75 (m, 2H), 4,13 - 3,73 (m, 2H), 3,51 - 3,32 (m, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

El **compuesto 164** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (7,67 mg, 18,10 umol, rendimiento del 19,90 %, pureza del 99 %). **LCMS**: m/z = 420,1 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 7,98 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

El **compuesto 168** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (44,42 mg, 96,68 umol, rendimiento del 50,21 %, pureza del 100 %). **LCMS**: m/z = 460,1 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,28 - 11,94 (m, 1H), 8,29 - 8,06 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,17 (br d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 9,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,44 - 4,05 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 0,92 - 0,45 (m, 4H).

El **compuesto 169** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (2,54 mg, 4,59 umol, rendimiento del 32,63 %, pureza del 90 %). **LCMS**:  $m/z=453,0$  ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,31 - 11,74 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J$  = 4,5, 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,81 - 6,61 (m, 2H), 4,89 - 4,77 (m, 1H), 4,95 - 4,68 (m, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 0,68 (br d,  $J$  = 12,4 Hz, 4H).

El **compuesto 190** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (5,16 mg, 11,63 umol, rendimiento del 10,74 %, pureza del 99,7 %). **LCMS**:  $m/z=443,1$  ( $M+H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,44 - 8,42 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 5,08 - 5,05 (m, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 3H), 0,81 - 0,75 (m, 4H).

El **compuesto 195** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (12 mg, 27,26 umol, rendimiento del 43,13 %, pureza del 96,2 %). **LCMS**:  $m/z = 424,3$  ( $M-H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,62 - 12,52 (m, 1H), 8,44 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,78 - 3,74 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 0,79 (br t,  $J$  = 5,3 Hz, 2H), 0,81 - 0,74 (m, 1H), 0,75 (dd,  $J$  = 3,5, 4,3 Hz, 1H).

El **compuesto 200** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (12,9 mg, 26,25 umol, rendimiento del 36,26 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 492,1$  ( $M-H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 1,36 (t,  $J=6,94$  Hz, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,06 (d,  $J=4,25$  Hz, 3 H) 4,07 (q,  $J=7,00$  Hz, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 4,84 (s, 2 H) 6,77 (dt,  $J=7,63$ , 4,57 Hz, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 7,15 (dd,  $J=11,76$ , 8,63 Hz, 1 H) 7,36 (d,  $J=7,50$  Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,81 - 7,84 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,27 (dd,  $J=7,69$ , 2,44 Hz, 1 H) 11,91 - 12,31 (m, 1 H).

El **compuesto 213** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (2,34 mg, 5,24 umol, rendimiento del 5,70 %, pureza del 95 %). **LCMS**:  $m/z=425,0$  ( $M-H^+$ )  **$^1H$  NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 12,31 - 11,74 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 1H), 7,14 (dd,  $J$  = 4,5, 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,81 - 6,61 (m, 2H), 4,89 - 4,77 (m, 1H), 4,95 - 4,68 (m, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 0,68 (br d,  $J$  = 12,4 Hz, 4H).

El **compuesto 232** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco

(6 mg, 14,37  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 19,68 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 418,1$  ( $M-H^+$ )

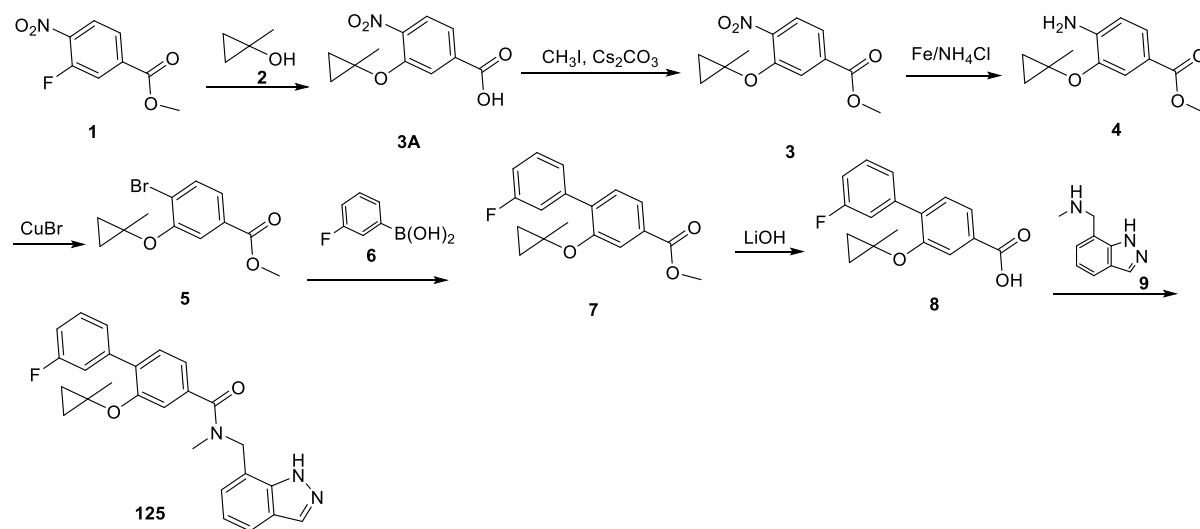
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$ )  $\delta = 12,54 - 12,40$  (m, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,15 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,48 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H)

5 El **compuesto 233** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (7 mg, 17,70  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 15,42 %, pureza del 99 %). **LCMS**:  $m/z = 393,1$  ( $M-H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$ )  $\delta = 12,26$  (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,46 - 8,17 (m, 2H), 7,74 (dd,  $J = 1,3, 3,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 1,3, 5,0$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 3,0, 5,0$  Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,48 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H)

El **compuesto 234** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido amarillo (34 mg, 86,41  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 43,10 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 394,1$  ( $M-H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$ )  $\delta = 13,40 - 12,56$  (m, 1H), 9,66 - 9,07 (m, 1H), 8,61 - 8,39 (m, 2H), 8,06 - 7,77 (m, 2H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (dd,  $J = 3,1, 5,1$  Hz, 1H), 5,23 - 4,85 (m, 2H), 4,47 (q,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,39 - 3,18 (m, 3H), 1,67 - 1,36 (m, 3H)

El **compuesto 235** se preparó de manera similar al **285** y se obtuvo como un sólido blanco (8 mg, 19,12  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 29,97 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 419,0$  ( $M-H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$ )  $\delta = 12,63 - 12,25$  (m, 1H), 9,21 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 7,89 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,48 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,46 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

### Esquema 37.



A una solución del compuesto **1** (800 mg, 4,02 mmol, 1 eq) y el compuesto **2** (579,35 mg,

8,03 mmol, 2 eq) en DMF (10 mL) se le añadió NaH (482,04 mg, 12,05 mmol, pureza del 60 %, 3 eq) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto **3A** (2 g, en bruto) como un aceite rojo. **LCMS**: m/z=236,1 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del compuesto **3A** (2 g, 8,43 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,49 g, 16,86 mmol, 2 eq) y CH<sub>3</sub>I (3,59 g, 25,29 mmol, 1,57 mL, 3 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas en N<sub>2</sub>. La TLC (petróleo: acetato de etilo=10:1, producto deseado R<sub>f</sub>=0,4) demostró que se consumió por completo el material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (150 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica separada se lavó con solución saturada de NaCl, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con petróleo: acetato de etilo=de 100:0 a 100/10 (producto deseado R<sub>f</sub>=0,4). El compuesto **3** (362 mg, en bruto) se obtuvo como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 3H), 1,58 - 1,54 (m, 3H), 1,25 - 1,14 (m, 1H), 1,05 - 0,99 (m, 2H), 0,79 - 0,74 (m, 2H).

A una solución del compuesto **3** (420 mg, 1,67 mmol, 1 eq) en H<sub>2</sub>O (10 mL) y MeOH (10 mL) se le añadió Fe (933,58 mg, 16,72 mmol, 10 eq) y NH<sub>4</sub>Cl (894,24 mg, 16,72 mmol, 10 eq), la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo: acetato de etilo=de 100/0 a 100/10 (producto deseado R<sub>f</sub>=0,4). Se obtuvo el compuesto **4** (256 mg, 1,12 mmol, rendimiento del 66,84 %, pureza del 96,57 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z=222,0 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del compuesto **4** (120 mg, 542,37 umol, 1 eq) en MeCN (5 mL) y CuBr (155,61 mg, 1,08 mmol, 33,04 uL, 2 eq) se le añadió nitrito de isopentilo (127,07 mg, 1,08 mmol, 146,06 uL, 2 eq) en N<sub>2</sub>, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1, masa deseada R<sub>f</sub>=0,8). Se obtuvo el compuesto **5** (85 mg, 288,39 umol, rendimiento del 53,17 %, pureza del 96,74 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z=284,9

(M+H<sup>+</sup>)

A una solución del compuesto **5** (85 mg, 298,11  $\mu$ mol, 1 eq) en dioxano (1 mL) se le añadió el compuesto **6** (50,05 mg, 357,73  $\mu$ mol, 1,2 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82,40 mg, 596,21  $\mu$ mol, 2 eq) y Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24,34 mg, 29,81  $\mu$ mol, 0,1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1, masa deseada R<sub>f</sub>=0,7). Se obtuvo el compuesto **7** (85 mg, 279,07  $\mu$ mol, rendimiento del 93,61 %, pureza del 98,60 %) como un aceite incoloro. **LCMS**: m/z=301,1 (M+H<sup>+</sup>)

- 10 A una solución del compuesto **7** (85 mg, 283,03  $\mu$ mol, 1 eq) en H<sub>2</sub>O (1 mL), THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (59,38 mg, 1,42 mmol, 5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas en N<sub>2</sub>. Acidificar la mezcla de reacción mediante la adición de HCl a 1 mol/L hasta un pH=5, el sólido marrón precipitado se recolectó y se secó. El producto en bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación. Se obtuvo el compuesto **8** (54 mg, 185,26  $\mu$ mol, rendimiento del 65,46 %, pureza del 98,22 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z=287,0 (M+H<sup>+</sup>)

- A una solución del compuesto **8** (20 mg, 69,86  $\mu$ mol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió el compuesto **9** (13,51 mg, 83,83  $\mu$ mol, 1,2 eq), EDCI (20,09 mg, 104,79  $\mu$ mol, 1,5 eq) y DMAP (853,44  $\mu$ g, 6,99  $\mu$ mol, 0,1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 51 %-81 %, 9 min). Después de la purificación mediante HPLC prep., se concentró el eluyente para retirar los disolventes orgánicos. La solución acuosa residual se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo **125** (22,58 mg, 52,57  $\mu$ mol, rendimiento del 75,26 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**: m/z=430,1(M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,07 - 11,90 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,06 - 3,04 (m, 3H), 1,59 - 1,58 (m, 3H), 1,03 - 0,96 (m, 2H), 0,78 - 0,72 (m, 2H).

- 30 El **compuesto 138** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (6,51 mg, 14,58  $\mu$ mol, rendimiento del 15,57 %, pureza del 100 %). **LCMS**: m/z=447,3 (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,36 (m, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 4H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,10 (q,

$J = 6,9 \text{ Hz, 2H}$ ), 1,43 - 1,38 (m, 3H), 1,28 (s, 1H).

El **compuesto 139** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (4,7 mg, 10,50  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 18,39 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 448,2$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 8,31$  (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,6 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,55 (d,  $J = 7,1 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,50 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,36 (d,  $J = 7,1 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,14 (br d,  $J = 6,5 \text{ Hz, 2H}$ ), 6,84 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,43 (d,  $J = 7,0 \text{ Hz, 2H}$ ), 3,20 (s, 3H), 1,55 (br s, 1H), 1,39 (t,  $J = 7,1 \text{ Hz, 3H}$ ).

El **compuesto 140** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (12,21 mg, 30,11  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 26,22 %, pureza del 99 %). **LCMS**: 0,552 min,  $m/z = 405,1$  (M-H<sup>+</sup>).

El **compuesto 141** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (13 mg, 30,77  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 41,28 %, pureza del 97,4 %). **LCMS**:  $m/z = 412,2$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 11,92$  (br s, 1H), 8,98 (d,  $J = 2,1 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,85 (d,  $J = 1,9 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,18 (t,  $J = 2,0 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 7,9 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,36 (d,  $J = 7,6 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,31 (d,  $J = 6,9 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,18 - 7,11 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,0 \text{ Hz, 3H}$ ).

El **compuesto 142** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (9 mg, 20,62  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 22,47 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 437,2$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 12,25$  (br d,  $J = 1,0 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,89 - 8,88 (m, 1H), 8,77 (d,  $J = 1,9 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 8,09 (t,  $J = 2,1 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,29 (dd,  $J = 2,6, 7,4 \text{ Hz, 2H}$ ), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,03 (q,  $J = 7,0 \text{ Hz, 2H}$ ), 2,95 (s, 3H), 1,34 - 1,27 (m, 4H).

El **compuesto 154** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (2,7 mg, 5,17  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 4,34 %, pureza del 96,5 %).

El **compuesto 183** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (12,9 mg, 32,41  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 19,70 %, pureza del 98,6 %). **LCMS**:  $m/z = 393,1$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 8,47$  (d,  $J = 1,6 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,13 (s, 1H), 7,80 (t,  $J = 8,8 \text{ Hz, 2H}$ ), 7,65 (d,  $J = 1,5 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,29 (s, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,28 (q,  $J = 7,0 \text{ Hz, 2H}$ ), 2,98 (s, 3H), 1,62 (t,  $J = 6,9 \text{ Hz, 3H}$ ).

El **compuesto 184** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (23,9 mg, 60,46  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 50,24 %, pureza del 99,28 %). **LCMS**:  $m/z = 393,0$  (M-H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 8,76$  (br d,  $J = 1,0 \text{ Hz, 1H}$ ), 8,47 - 8,27 (m, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 - 7,04 (m,

3H), 5,16 - 4,80 (m, 2H), 4,37 - 4,01 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 3H), 1,69 - 1,39 (m, 3H)

El **compuesto 185** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (35 mg, 104,98  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 28,52 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z=344,1$  (M-H<sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,14 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

El **compuesto 196** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (2,6 mg, 5,77  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 33,00 %, pureza del 98 %). **LCMS**:  $m/z = 442,2$  (M-H<sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,66-12,50 (m, 1 H) 8,53-8,40 (m, 2 H) 7,48 (d, J=1,38 Hz, 1 H) 7,43-7,35 (m, 2 H) 7,28-7,20 (m, 1 H) 7,28-7,19 (m, 1 H) 7,14 (dd, J=7,75, 1,50 Hz, 1 H) 7,07 (td, J=8,47, 1,81 Hz, 1 H) 5,10 - 5,00 (m, 2 H) 3,83-3,74 (m, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 0,87-0,78 (m, 4 H).

El **compuesto 197** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (2,4 mg, 4,93  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 19,01 %, pureza del 92 %). **LCMS**:  $m/z=448,2$  (M-H<sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,44 (d, 2H, J=2,0 Hz), 7,35 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,1-7,1 (m, 4H), 6,80 (tt, 1H, J=2,3, 8,9 Hz), 5,01 (s, 2H), 4,08 (q, 2H, J=6,9 Hz), 3,07 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J=6,9 Hz).

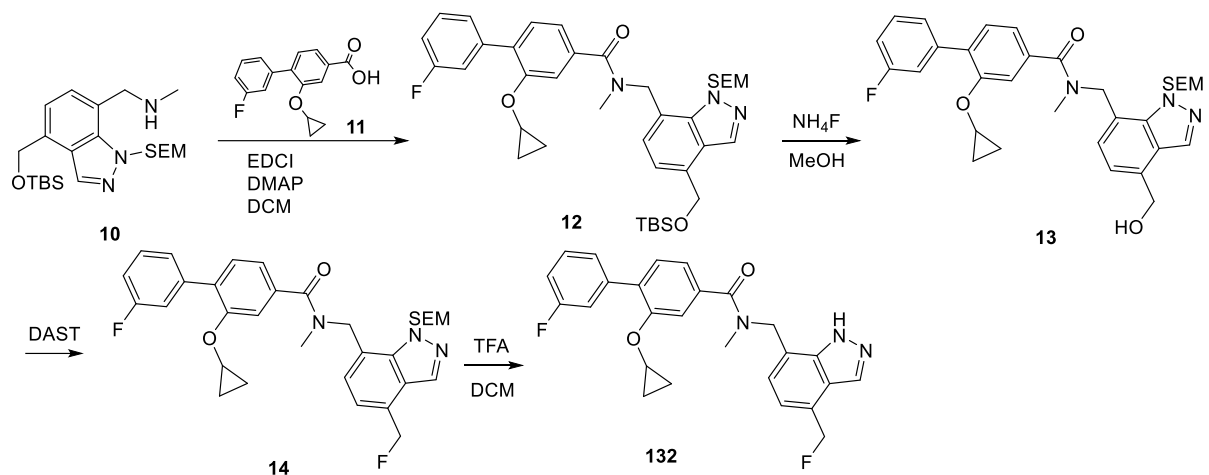
El **compuesto 198** se preparó de manera similar al **125** y se obtuvo como un sólido blanco (15,3 mg, 36,84  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 66,64 %, pureza del 99,30 %). **LCMS**:  $m/z = 413,2$  (M-H<sup>+</sup>)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,10 (br s, 1H), 9,21 - 9,14 (m, 1H), 8,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,88 - 8,84 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 5,02 - 4,92 (m, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 4H).

Los **compuestos 163 y 259** se prepararon de manera similar al **125** y se separaron mediante

el uso de una columna de SFC. Ambos compuestos se obtuvieron como un sólido blanco (9 mg, 20,62  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 22,47 %, pureza del 100 %). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 13,19 - 11,87 (m, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,51 - 7,34 (m, 2H), 6,59 - 5,53 (m, 1H), 4,69 - 4,22 (m, 2H), 3,00 - 2,57 (m, 3H), 1,95 - 1,70 (m, 3H), 1,40 - 1,28 (m, 3H).

## Esquema 38.



Se añadió la solución de compuesto **10** (160,04 mg, 367,28  $\mu\text{mol}$ , 2 eq) y compuesto **11** (50 mg, 183,64  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (1 mL) en EDCI (52,81 mg, 275,46  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq) y DMAP (2,24 mg, 18,36  $\mu\text{mol}$ , 0,1 eq). Luego se agitó a 20 °C durante 2 h. Evaporar la solución en un baño de agua a presión reducida mediante el uso de un evaporador giratorio. El residuo se purificó mediante TLC prep. ( $\text{SiO}_2$ , PE: EtOAc = 10: 1,  $R_f=0,1$ ), se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. Se obtuvo el compuesto de **12** (53 mg, 76,81  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 41,83 %) como un aceite amarillo. **LCMS**:  $m/z$  = 572,2 ( $M+H$ ) +

La solución del compuesto **12** (53 mg, 76,81  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en MeOH (4 mL) se añadió en  $\text{NH}_4\text{F}$  (28,45 mg, 768,11  $\mu\text{mol}$ , 10 eq). Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (PE:EtOAc=2:1, producto deseado  $R_f=0,3$ ) y la solución purificada se concentró. Se obtuvo 3-(ciclopropoxi)-4-(3-fluorofenil)-N-[[4-(hidroximetil)-1-(2-trimetilsililetoximetil) indazol-7-il] metil]-N-metil-benzamida (30 mg, 52,11  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 67,84 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$  = 458,1 ( $M+H$ ) +

La mezcla del compuesto **13** (30 mg, 52,11  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (1 mL) se añadió en DAST (12,60 mg, 78,16  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h en  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se inactivó mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  saturado. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL $\times$ 2). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron para proporcionar el residuo. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo: EtOAc = 1:1). El compuesto de **14** (20 mg, 34,62  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 66,44 %, pureza N/D) se obtuvo como un sólido incoloro. **LCMS**:  $m/z$  = 460,1 ( $M+H$ ) +

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  = 9,62 - 9,56 (m, 1H), 8,75 - 8,51 (m, 3H), 7,27 (s,

2H), 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,62 (br d, J = 14,4 Hz, 2H), 5,58 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 5,46 - 5,30 (m, 2H), 5,22 - 5,10 (m, 2H), 5,02 - 4,91 (m, 3H), 4,56 - 4,42 (m, 4H), 4,30 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 2,87 (qd, J = 8,1, 11,8 Hz, 2H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 2H)

- 5 La mezcla del compuesto **14** (20 mg, 34,62  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (1 mL) se añadió en TFA (770,00 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 195,07 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Evaporar la solución en un baño de agua a presión reducida mediante el uso de un evaporador giratorio. El producto residual se purificó mediante HPLC prep. Columna: Welch Xtimate C18 150\*25 mm\*5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)-ACN]; %B: 55 %-85 %, 8 min con liofilización.
- 10 El compuesto **132** (4,29 mg, 9,59  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 27,69 %, pureza del 100 %) se obtuvo como un sólido blanco **LCMS**: m/z = 448,3 (M+H) + **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,26 - 8,21 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 5,83 - 5,66 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 0,75 (br s, 4H).  
El compuesto **155** se preparó de manera similar al **132**. **LCMS**: m/z = 493,4 (M-H+) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,30 - 8,19 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,19 - 7,00 (m, 4H), 5,82 - 5,79 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,00 - 4,97 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 1,40 - 1,32 (m, 4H).
- 15 El compuesto **162** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo. **LCMS**: m/z = 436,2 (M-H+) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,26 - 11,95 (m, 1H), 8,17 - 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 5,94 - 5,70 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,21 - 3,95 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,40 - 1,34 (m, 3H).
- 20 El compuesto **166** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco (4,82 mg, 10,75  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 44,27 %, pureza del 97,160 %). **LCMS**: m/z = 436,4 (M-H+) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 7,17 - 6,97 (m, 3H), 5,63 - 5,36 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,29 - 2,92 (m, 3H), 1,42 - 1,32 (m, 3H).
- 25 El compuesto **175** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco (4,8 mg, 9,73  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 12,75 %, pureza del 96 %). **LCMS**: m/z = 474,2 (M+H+) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,26 - 8,18 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,5, 7,0 Hz, 1H), 5,91 - 5,58 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,48 - 4,27 (m, 1H), 3,37 - 3,16 (m, 3H), 0,81 - 0,70 (m, 4H).
- 30 El compuesto **176** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido gris (4,8 mg,

10,14 umol, rendimiento del 23,90 %, pureza del 100 %). LCMS:  $m/z = 474,2$  ( $M+H^+$ )  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,43 - 8,38$  (m, 1H),  $8,25 - 8,22$  (m, 1H),  $8,17 - 8,13$  (m, 1H),  $8,03 - 7,97$  (m, 1H),  $7,84 - 7,81$  (m, 1H),  $7,40 - 7,34$  (m, 1H),  $7,32 - 7,28$  (m, 1H),  $7,13$  (dd,  $J = 2,4, 6,9$  Hz, 1H),  $5,81 - 5,67$  (m, 2H),  $5,02 - 4,98$  (m, 2H),  $3,90 - 3,84$  (m, 1H),  $3,06$  (s, 3H),  
 5  $0,95 - 0,82$  (m, 4H).

El **compuesto 177** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco (10 mg, 22,39 umol, rendimiento del 41,77 %, pureza del 96,144 %). LCMS:  $m/z = 430,1$  ( $M+H^+$ )  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,51 - 12,20$  (m, 1H),  $9,25 - 9,17$  (m, 1H),  $8,42$  (br s, 1H),  $8,36$  (s, 1H),  $7,93$  (s, 1H),  $7,66 - 7,63$  (m, 2H),  $7,49$  (s, 1H),  $7,13$  (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H),  $4,99$  (s, 2H),  $3,96 - 3,88$  (m, 1H),  $3,07$  (s, 3H),  $0,93 - 0,89$  (m, 4H).  
 10

El **compuesto 206** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo (4,14 mg, 9,21 umol, rendimiento del 3,56 %, pureza del 100 %).  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,38 - 12,09$  (m, 1H),  $8,41$  (br s, 1H),  $8,33 - 8,20$  (m, 1H),  $7,75$  (br d,  $J = 7,4$  Hz, 1H),  $7,79 - 7,71$  (m, 1H),  $7,60$  (br d,  $J = 7,6$  Hz, 1H),  $7,42 - 7,36$  (m, 1H),  $7,31 - 7,29$  (m, 1H),  $7,25 - 7,22$  (m, 1H),  $7,26 - 7,22$  (m, 1H),  $7,08$  (br t,  $J = 7,8$  Hz, 1H),  $5,77$  (s, 1H),  
 15  $5,04 - 4,95$  (m, 2H),  $4,39 - 4,25$  (m, 1H),  $3,38 - 3,23$  (m, 3H),  $0,82 - 0,69$  (m, 4H).

El **compuesto 211** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo (7,2 mg, 15,35 umol, rendimiento del 45,64 %, pureza del 99 %).  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,43 - 12,00$  (m, 1H),  $8,44$  (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H),  $8,28$  (s, 1H),  $7,45 - 7,36$  (m, 2H),  $7,36 - 7,29$  (m, 2H),  $7,17 - 7,05$  (m, 2H),  $6,62$  (s, 1H),  $5,93 - 5,76$  (m, 2H),  $5,27 - 5,20$  (m, 1H),  $4,99 - 4,92$  (m, 4H),  $4,75 - 4,69$  (m, 2H),  $3,04$  (s, 3H).  
 20

El **compuesto 212** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo (24 mg, 52,58 umol, rendimiento del 49,76 %, pureza del 100 %).  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,71 - 8,67$  (m, 1H),  $8,57$  (s, 1H),  $7,84$  (s, 1H),  $7,77$  (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H),  $7,72 - 7,65$  (m, 2H),  $7,60 - 7,54$  (m, 1H),  $6,26 - 6,09$  (m, 2H),  $5,13 - 5,03$  (m, 2H),  $4,36 - 4,31$  (m, 1H),  $3,40$  (s, 3H),  $0,83 - 0,72$  (m, 4H).  
 25

El **compuesto 219** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo (4 mg, 8,76 umol, rendimiento del 10,26 %, pureza del 99,71 %). LCMS:  $m/z = 456,2$  ( $M+H^+$ )  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,56$  (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H),  $8,44$  (br d,  $J = 1,9$  Hz, 1H),  $7,77$  (s, 1H),  $7,71 - 7,68$  (m, 1H),  $7,66 - 7,61$  (m, 1H),  $7,54 - 7,46$  (m, 2H),  $7,33$  (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H),  $7,14$  (dd,  $J = 1,0, 7,8$  Hz, 1H),  $6,04$  (s, 1H),  $5,93$  (s, 1H),  $5,01$  (s, 2H),  $3,79$  (qd,  $J = 3,0, 5,9$  Hz, 1H),  $3,10$  (s, 3H),  $0,87 - 0,82$  (m, 2H),  $0,77 - 0,72$  (m, 2H).  
 30

El **compuesto 220** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo

(9,1 mg, 20,23 umol, rendimiento del 23,42 %, pureza del 99,7 %). **LCMS:**  $m/z = 449,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 8,45$  (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 7,79 - 7,75 (m, 1H),  
 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H),  
 5,05 - 5,00 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,66 - 2,62 (m, 1H), 0,90 - 0,73 (m, 4H)

5 El **compuesto 221** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco  
 (20,81 mg, 47,79 umol, rendimiento del 31,07 %, pureza del 100 %). **LCMS:**  $m/z = 436,1$   
 ( $M+H$ )<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 12,20$  (br s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,17 (br d,  
 $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 7,08 (br t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,04  
 (s, 2H), 4,43 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

10 El **compuesto 222** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco  
 (37,10 mg, 82,67 umol, rendimiento del 39,46 %, pureza del 98,6 %). **LCMS:**  $m/z = 443,0$   
 ( $M+H$ )<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 11,95$  (br s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H),  
 7,92 (s, 1H), 7,81 (br d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,55  
 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,44 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,18 (s, 3H),  
 15 3,24 (s, 3H), 1,41 - 1,35 (m, 3H).

El **compuesto 223** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco  
 (11,7 mg, 25,49 umol, rendimiento del 18,63 %, pureza del 99 %). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  
 CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 11,94$  (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m,  
 2H), 7,66 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,37 (tt,  $J = 3,1, 6,1$  Hz, 1H),  
 20 4,14 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 0,81 - 0,70 (m, 4H).

El **compuesto 224** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco  
 (3,2 mg, 6,74 umol, rendimiento del 20,39 %, pureza del 100 %). **LCMS:**  $m/z = 475,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 12,26 - 12,09$  (m, 1H), 8,41 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H),  
 8,31 - 8,24 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,53 - 7,48  
 25 (m, 1H), 7,37 (dd,  $J = 1,2, 7,7$  Hz, 1H), 5,91 - 5,75 (m, 2H), 5,01 - 4,97 (m, 2H), 4,37 - 4,31 (m,  
 1H), 3,31 - 3,26 (m, 3H), 0,83 - 0,77 (m, 2H), 0,76 - 0,70 (m, 2H).

El **compuesto 225** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco  
 (3,1 mg, 6,55 umol, rendimiento del 39,53 %, pureza del 100 %). **LCMS:**  $m/z = 474,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 12,31 - 12,09$  (m, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,28  
 30 (s, 1H), 7,58 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,13 (dd,  $J = 1,4,$   
 7,8 Hz, 1H), 5,92 - 5,76 (m, 2H), 4,99 - 4,94 (m, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,08 - 3,04 (m, 3H),  
 0,89 - 0,82 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H).

El **compuesto 226** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo

(4,9 mg, 9,81  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 19,78 %, pureza del 95 %). LCMS:  $m/z = 475,1$  ( $M+H^+$ )  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ )  $\delta = 8,49 - 8,41$  (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 8,12 - 7,99 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 5,95 - 5,75 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,89 (dt,  $J = 3,0, 5,9$  Hz, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 3H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,89 - 0,81 (m, 2H).

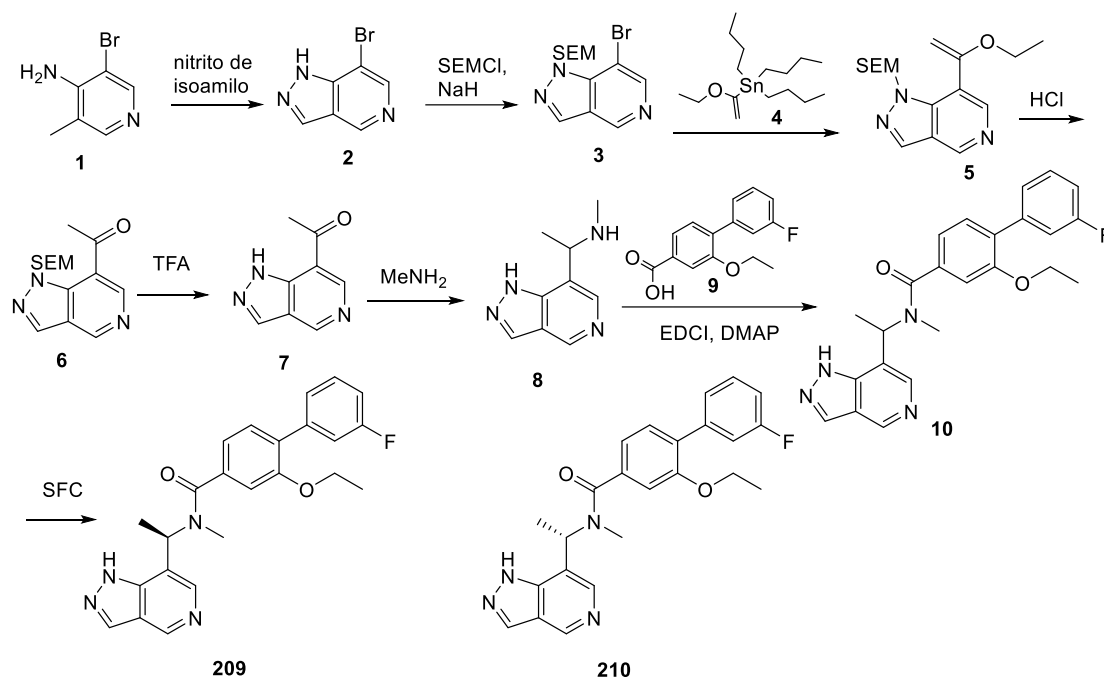
5 El **compuesto 227** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco (39,8 mg, 99,18  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 86,41 %, pureza del 97,8 %). LCMS:  $m/z = 393,3$  ( $M+H^+$ )  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ )  $\delta = 12,91 - 11,51$  (m, 1H), 9,20 - 9,12 (m, 1H), 8,39 - 8,25 (m, 2H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,19 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,55 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

10 El **compuesto 228** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco (14,3 mg, 34,25  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 46,90 %, pureza del 100 %). LCMS:  $m/z=418,2$  ( $M+H^+$ )  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ )  $\delta = 12,23 - 12,43$  (m, 1 H) 9,14 - 9,21 (m, 1 H) 8,33 - 8,42 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,08 - 7,12 (m, 2 H) 4,93 - 5,00 (m, 2 H) 4,19 - 4,26 (m, 2 H) 3,02 - 3,07 (m, 3 H) 1,56 (t,  $J=6,94$  Hz, 3 H).

15 El **compuesto 229** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido amarillo claro (7,8 mg, 18,93  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 20,25 %, pureza del 98,167 %). LCMS:  $m/z=405,2$  ( $M+H^+$ )  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ )  $\delta = 12,82 - 12,21$  (m, 1H), 9,35 - 8,96 (m, 1H), 8,52 - 8,27 (m, 2H), 7,76 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (br d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,16 - 7,04 (m, 2H), 5,06 - 4,85 (m, 2H), 3,90 (br d,  $J = 3,4$  Hz, 1H),  
20 3,12 - 2,98 (m, 3H), 0,97 - 0,83 (m, 4H).

El **compuesto 230** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco (6,4 mg, 15,78  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 60,40 %, pureza del 100 %). LCMS:  $m/z=406,1$  ( $M+H^+$ )  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ )  $\delta = 12,45 - 12,32$  (m, 1H), 9,22 - 9,11 (m, 1H), 8,42 - 8,27 (m, 2H), 8,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,41 (dd,  $J = 0,9, 5,1$  Hz, 1H),  
25 7,12 (dd,  $J = 3,9, 5,0$  Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 0,91 - 0,86 (m, 2H), 0,86 - 0,80 (m, 2H).

El **compuesto 231** se preparó de manera similar al **132** y se aisló como un sólido blanco (35 mg, 77,13  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 43,25 %, pur. del 94,866 %). LCMS:  $m/z = 443,2$  ( $M+H^+$ )  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{ClO}_2$ )  $\delta = 9,20$  (br s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H),  
30 5,00 (s, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 4H).

**Esquema 39.**

A una solución del Compuesto **1** (29,2 g, 156,12 mmol, 1 eq) en  $\text{CHCl}_3$  (300 mL) se le añadió por goteo  $\text{Ac}_2\text{O}$  (79,69 g, 780,59 mmol, 73,11 mL, 5 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h en  $\text{N}_2$ . Luego se añadió por goteo  $\text{AcOK}$  (4,60 g, 46,84 mmol, 0,3 eq) y nitrito de isopentilo (45,72 g, 390,30 mmol, 52,55 mL, 2,5 eq) a 0 °C en  $\text{N}_2$ , la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se formó una gran cantidad de sólido y la mezcla se filtró y la torta se recolectó, se lavó con MTBE (500 mL) y se secó para proporcionar un producto en bruto, y el producto en bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. El compuesto **2** (25 g, en bruto) se obtuvo como un sólido marrón.

A una solución del Compuesto **2** (15 g, 75,75 mmol, 1 eq) en 2-MeTHF (150 mL) se le añadió  $\text{NaH}$  (4,54 g, 113,62 mmol, pureza del 60 %, 1,5 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego se añadió por goteo SEM-Cl (18,94 g, 113,62 mmol, 20,11 mL, 1,5 eq) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo=de 10/1 a 1/1, producto deseado  $R_f=0,7$ ). El compuesto **3** (3,5 g, 10,66 mmol, rendimiento del 14,07 %) se obtuvo como un aceite marrón.

A una solución del Compuesto **3** (3,4 g, 10,36 mmol, 1 eq) en dioxano (20 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL)

se le añadió el Compuesto **4** (4,49 g, 12,43 mmol, 4,19 mL, 1,2 eq),  $K_2CO_3$  (4,29 g, 31,07 mmol, 3 eq) y  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (1,09 g, 1,55 mmol, 0,15 eq), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en  $N_2$ . La mezcla se diluyó con solución saturada de fluoruro de potasio (100 mL) y se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se extrajo con EtOAc (100 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL X 3), se secó en  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo=de 10/1 a 1/1, producto deseado  $R_f=0,4$ ). El compuesto **5** (2,6 g, 8,14 mmol, rendimiento del 78,58 %) se obtuvo como un aceite amarillo.

10 A una solución del Compuesto **5** (2,6 g, 8,14 mmol, 1 eq) en MeOH (30 mL) se le añadió HCl (1 M, 30 mL, 3,69 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL X 3), se secó en  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. Sin purificación. El compuesto **6** (2,12 g, 7,27 mmol, rendimiento del 89,39 %) se obtuvo como un aceite amarillo, que se usó directamente en el paso siguiente.

15 A una solución del Compuesto **6** (700 mg, 2,40 mmol, 1 eq) en DCM (7 mL) se le añadió TFA (10,78 g, 94,54 mmol, 7 mL, 39,36 eq), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con diclorometano: metanol=de 1:0 a 10:1 (compuesto deseado  $R_f=0,5$ ). Se obtuvo el compuesto **7** (370 mg, en bruto) como un sólido amarillo.

20 A una solución del Compuesto **7** (274 mg, 1,70 mmol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió  $MeNH_2$  en THF (2 M, 2,55 mL, 3 eq) y AcOH (10,21 mg, 170,02  $\mu$ mol, 9,72  $\mu$ L, 0,1 eq), la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Luego se añadió  $NaBH_4$  (192,96 mg, 5,10 mmol, 3 eq) a la mezcla de reacción lentamente a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $NH_4Cl$  acuoso saturado (20 mL), la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Welch Xtimate C18 150\*25 mm\*5  $\mu$ m; fase móvil: [agua ( $NH_3H_2O$ )-ACN]; %B: 1 %-25 %, 8 min). Después de la purificación mediante HPLC prep., se  
30 concentró el eluyente para retirar los disolventes orgánicos. La solución acuosa residual se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. El compuesto **8** (128 mg, 646,47  $\mu$ mol, rendimiento del 38,02 %, pureza del 89 %) se obtuvo como un sólido blanco.

A una solución del Compuesto **8** (126,39 mg, 645,51  $\mu$ mol, pureza del 90 %, 1,2 eq) en DCM

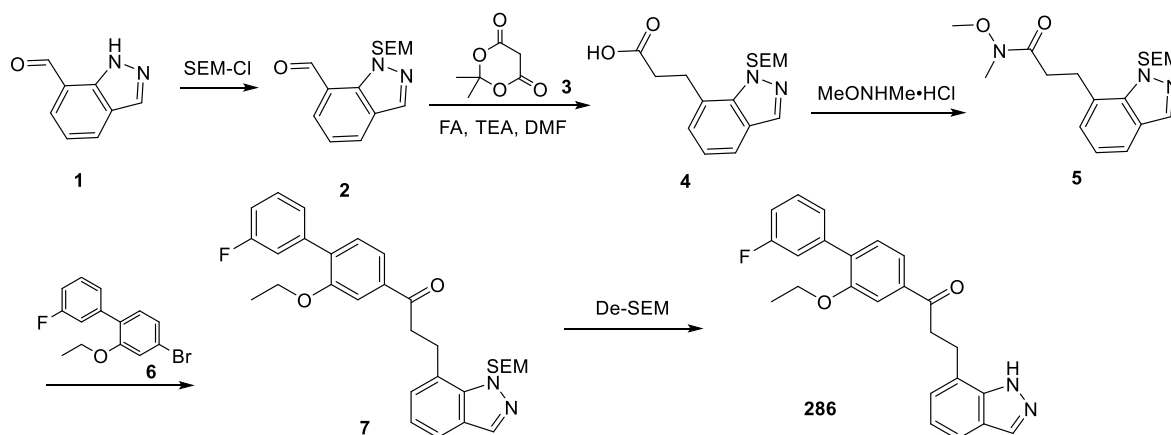
- (5 mL) se le añadió el Compuesto **9** (140 mg, 537,92  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*), EDCI (154,68 mg, 806,89  $\mu\text{mol}$ , 1,5 *eq*) y DMAP (6,57 mg, 53,79  $\mu\text{mol}$ , 0,1 *eq*), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18
- 5 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 19 %-49 %, 9 min). Después de la purificación mediante HPLC prep., se concentró el eluyente para retirar los disolventes orgánicos. La solución acuosa residual se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **10** (150 mg, 354,87  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 65,97 %, pureza del 99 %) como un sólido blanco.
- 10 El compuesto **10** (80 mg, 191,18  $\mu\text{mol}$ , 1 *eq*) se purificó mediante SFC para proporcionar **209** (21,0 mg, 50,18  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 26,25 %, pureza del 100 %) y **210** (23,8 mg, 54,60  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 28,56 %, pureza del 96 %). El producto se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm\*30 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); fase móvil: [NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O al 0,1 % MeOH]; %B: 15 %-15 %, 7,7; 162 min). Después de la SFC, se concentró el eluyente para retirar los
- 15 disolventes orgánicos. La solución acuosa residual se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo **209** (21,0 mg, 50,18  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 26,25 % y pureza del 100 %) como un sólido blanco. Se obtuvo **210** (23,8 mg, 54,60  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 28,56 % y pureza del 96 %) como un sólido blanco. **<sup>1</sup>H NMR de 209:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  = 12,11 (br s, 1H), 9,26 - 8,88 (m, 1H), 8,53 - 8,26 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 4H),
- 20 7,01 - 6,93 (m, 3H), 6,45 - 6,36 (m, 1H), 4,00 (br dd, *J* = 7,0, 16,9 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **<sup>1</sup>H NMR de 210:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  = 12,20 (br d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 9,42 - 8,89 (m, 1H), 8,67 - 8,35 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,12 - 7,04 (m, 3H), 6,51 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
- 25 El **compuesto 186** se preparó de manera similar a **209** y **210** y se aisló como un sólido blanco (19,2 mg, 55,27  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 37,62 %, pureza del 100 %). LCMS: *m/z* = 348,2 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  = 8,11 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 4,96 - 4,90 (m, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
- 30 El **compuesto 389** se preparó de manera similar a **209** y **210** y se aisló como un sólido blanco (4,04 mg, 9,44  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 5,88 %, pureza del 99 %). LCMS: *m/z* = 424,1 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  = 8,14 (br s, 1H), 7,78 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,14 (br t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 4,97

(s, 2H), 4,04 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,35 (br t, J = 6,9 Hz, 3H)

Los **compuestos 258 y 390** se prepararon de manera similar a **209 y 210**. Se obtuvo **258** (18,5 mg, 45,74  $\mu$ mol, rendimiento del 46,25 % y pureza del 100 %) como un sólido blanco. Se obtuvo **390** (17,6 mg, 43,52  $\mu$ mol, rendimiento del 44,00 % y pureza del 100 %) como un sólido

blanco.  **$^1\text{H}$  NMR de 258:** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,88 - 12,58 (m, 1H), 9,00 - 8,88 (m, 1H), 8,52 - 8,36 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 - 7,73 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 7,22 (br d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,02 - 6,88 (m, 1H), 5,89 (br s, 1H), 4,16 - 4,00 (m, 2H), 1,99 - 1,93 (m, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 3H)  **$^1\text{H}$  NMR de 390:** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,85 - 12,42 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 - 7,56 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (br d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 5,93 - 5,84 (m, 1H), 4,09 (br dd, J = 4,0, 7,0 Hz, 2H), 1,95 (br d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

#### Esquema 40



A una solución del compuesto **1** (950 mg, 6,50 mmol, 1 eq) en THF (30 mL) se le añadió NaH (389,98 mg, 9,75 mmol, pureza del 60 %, 1,5 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego se añadió por goteo SEM-Cl (1,30 g, 7,80 mmol, 1,38 mL, 1,2 eq), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La TLC (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) demostró que se completó la reacción. La mezcla se vertió en solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mL X2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10: 1) para proporcionar el compuesto **2** (1,37 g, 4,96 mmol, rendimiento del 76,25 %, pureza N/D) como un aceite incoloro.

Se combinó HCOOH (157,10 mg, 3,27 mmol, 3 eq) y Et<sub>3</sub>N (132,36 mg, 1,31 mmol, 182,06 uL, 1,2 eq) en un matraz y se agitó a 20 °C durante 15 minutos. Luego se añadió DMF (1 mL). A esta mezcla se le añadió el compuesto **2** (300 mg, 1,09 mmol, 1 eq) y el compuesto **3** (157,10 mg, 1,09 mmol, 1 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) para proporcionar (177 mg, 552,33 umol, rendimiento del 50,67 %, pureza N/D) se obtuvo como un aceite incoloro. **LCMS**: m/z = 321,2 (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 6,7, 8,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 7,7, 8,9 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 1,02 - 0,90 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

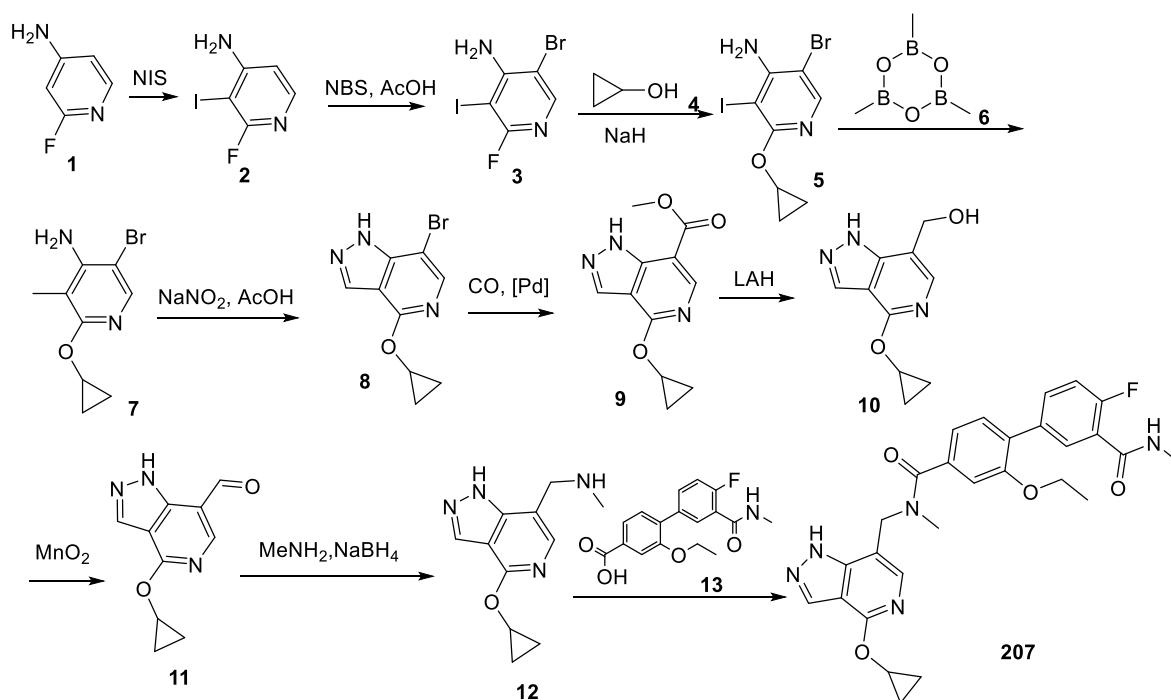
A una solución del compuesto **4** (157 mg, 489,92 umol, 1 eq), clorhidrato de N-metoximetanamina (57,35 mg, 587,91 umol, 1,2 eq) y Et<sub>3</sub>N (74,36 mg, 734,89 umol, 102,29 uL, 1,5 eq) en DCM (3 mL) se le añadió EDCI (140,88 mg, 734,89 umol, 1,5 eq), DMAP (5,99 mg, 48,99 umol, 0,1 eq) a 20 °C. Se dejó que la mezcla resultante se agitara a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) para proporcionar el compuesto **5** (150 mg, 412,63 umol, rendimiento del 84,22 %) como un aceite incoloro. **LCMS**: m/z = 364,1 (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,09 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,36 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,11 - 2,90 (m, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 2H), -0,02 (s, 9H)

A una solución del compuesto **6** (253,31 mg, 858,26 umol, 2 eq) en 2-MeTHF (3 mL) se le añadió n-BuLi (2,5 M, 514,96 uL, 3 eq) a -65 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>, la mezcla se agitó a -65 °C durante 1,5 h. Se añadió el compuesto **5** (156 mg, 429,13 umol, 1 eq) en 2-MeTHF (0,5 mL) a la mezcla y esta se agitó a -65 °C durante otras 3 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se vertió en hielo-NH<sub>4</sub>Cl (sat., 50 mL) y se agitó durante 1 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; %B: 70 %-100 %, 8 min) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **7** (20 mg, 38,29 umol, rendimiento del 8,92 %, pureza del 99,3 %) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**: m/z =

519,2 (M+H)+

A una mezcla del compuesto **7** (20 mg, 38,29  $\mu$ mol, pureza del 99,3 %, 1 eq) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (770,00 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 176,37 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió con MeCN (1 mL) y se basificó con Et<sub>3</sub>N hasta un pH de alrededor de 8. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters xbridge 150\*25 mm 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; %B: 50 %-80 %, 11 min) y se liofilizó para proporcionar **286** (12,2 mg, 30,47  $\mu$ mol, rendimiento del 79,57 %, pureza del 97 %) como un sólido blanquecino. **LCMS**: m/z = 389,1 (M+H)+ **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 8,09 - 7,94 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 4H), 7,10 - 6,92 (m, 2H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

#### Esquema 41



A una solución del Compuesto **1** (5 g, 44,60 mmol, 1 eq) en DMF (50 mL) se le añadió NIS (10,03 g, 44,60 mmol, 1 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (150 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mLX3), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo: acetato de etilo=de 1/0 a 0/1 (compuesto deseado

Rf=0,9). El compuesto **2** (9 g, 36,64 mmol, rendimiento del 82,16 %, pureza del 96,9 %) se obtuvo como un sólido marrón, **LCMS**: Tr = 0,328 min, m/z = 238,9 (M+H<sup>+</sup>).

A una solución del Compuesto **2** (9 g, 37,81 mmol, 1 eq) en AcOH (90 mL) se le añadió NBS (6,73 g, 37,81 mmol, 1 eq), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mLX3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo: acetato de etilo=de 1/0 a 2/1 (compuesto deseado Rf=0,7). Se obtuvo el compuesto **3** (7,8 g, 23,14 mmol, rendimiento del 61,18 %, pureza del 94 %) como un sólido blanco. **LCMS**: Tr = 0,443 min, m/z = 318,7 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del Compuesto **4** (3,13 g, 53,96 mmol, 1,5 eq) en 2-MeTHF (120 mL) se le añadió NaH (4,32 g, 107,92 mmol, pureza del 60 %, 3 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se añadió el Compuesto **3** (11,4 g, 35,97 mmol, 1 eq) a °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (500 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo: acetato de etilo=de 1:0 a 1:1 (compuesto deseado Rf=0,9). Se obtuvo el compuesto **4** (1,3 g, 2,31 mmol, rendimiento del 6,41 %, pureza del 63 %) como aceite marrón. **LCMS**: Tr = 0,520 min, m/z = 354,8 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del Compuesto **5** (2 g, 2,82 mmol, pureza del 50 %, 1 eq) en dioxano (20 mL) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,84 g, 5,63 mmol, 2 eq), Compuesto **6** (848,76 mg, 3,38 mmol, 945,16 uL, pureza del 50 %, 1,2 eq) y Pddppf Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230,06 mg, 281,71 umol, 0,1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo: acetato de etilo=de 1:0 a 5:1 (compuesto deseado Rf=0,6). Se obtuvo el compuesto **7** (522 mg, 1,95 mmol, rendimiento del 69,22 %, pureza del 91 %) como aceite marrón **LCMS**: Tr = 0,298 min, m/z = 244,9 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del Compuesto **7** (500 mg, 1,85 mmol, pureza del 90 %, 1 eq) en AcOH (10 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) se le añadió NaNO<sub>2</sub> (255,43 mg, 3,70 mmol, 2 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mLX3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se

concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con elución con éter de petróleo: acetato de etilo=de 1:0 a 5:1 (compuesto deseado  $R_f=0,3$ ). El compuesto **8** (158 mg, 572,10  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 30,91 %, pureza del 92 %) se obtuvo como un sólido amarillo. **LCMS**:  $T_r = 0,410$  min,  $m/z =$

5 253,9 ( $M+H^+$ )

A una solución del Compuesto **8** (150 mg, 590,36  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en MeOH (20 mL) se le añadió DPPF (65,46 mg, 118,07  $\mu\text{mol}$ , 0,2 eq),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (26,51 mg, 118,07  $\mu\text{mol}$ , 0,2 eq) y TEA (298,69 mg, 2,95 mmol, 410,85  $\mu\text{L}$ , 5 eq), la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h en CO (590,36  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) (50 psi). La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) demostró que se completó la reacción. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se filtró en  $\text{N}_2$  y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1, compuesto deseado  $R_f=0,5$ ). El compuesto **9** (113 mg, 477,68  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 80,91 %, pureza del 98,59 %) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $T_r = 0,403$  min,  $m/z = 234,0$  ( $M+H^+$ )

15 A una solución del Compuesto **9** (110 mg, 471,65  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en 2-MeTHF (5 mL) se le añadió LAH (26,85 mg, 707,48  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1) demostró que se consumió por completo el material de partida. La mezcla de reacción se inactivó mediante  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (1 g) y luego la mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación. Se obtuvo el compuesto **10** (110 mg, en bruto) como un sólido amarillo.

25 A una solución del Compuesto **10** (90 mg, 438,57  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (5 mL) se le añadió  $\text{MnO}_2$  (762,56 mg, 8,77 mmol, 20 eq), la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo=1:1, compuesto deseado  $R_f=0,6$ ). El compuesto **11** (54 mg, en bruto) se obtuvo como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 204,0$  ( $M+H^+$ )

30 A una solución del Compuesto **11** (54 mg, 265,75  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en MeOH (2 mL) se le añadió  $\text{MeNH}_2$  en THF (2 M, 797,26  $\mu\text{L}$ , 6 eq) y AcOH (1,60 mg, 26,58  $\mu\text{mol}$ , 1,52  $\mu\text{L}$ , 0,1 eq), la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Luego se añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$  (30,16 mg, 797,26  $\mu\text{mol}$ , 3 eq) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (10 mL), la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El producto en bruto se usó en el paso

siguiente sin purificación. El compuesto **12** (65 mg, en bruto) se obtuvo como un sólido blanco.

**LCMS:** Tr = 0,532 min, m/z = 219,2 (M+H<sup>+</sup>)

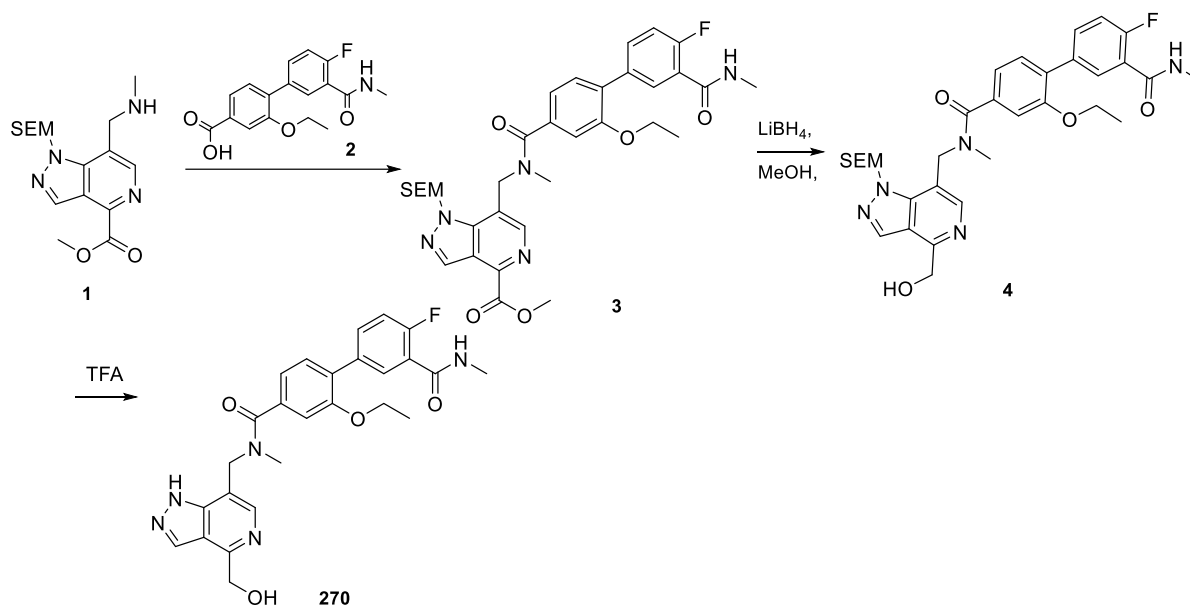
A una solución del Compuesto **12** (65,00 mg, 297,82  $\mu$ mol, 1,5 eq) en DCM (4 mL) se le añadió el Compuesto **13** (63 mg, 198,54  $\mu$ mol, 1 eq), EDCI (38,06 mg, 198,54  $\mu$ mol, 1 eq) y DMAP

5 (2,43 mg, 19,85  $\mu$ mol, 0,1 eq), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La LCMS (EC2950-181-P1A) mostró que se completó la reacción y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 34 %-64 %, 9 min). Después de la purificación mediante HPLC  
10 prep., se concentró el eluyente para retirar los disolventes orgánicos. La solución acuosa residual se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo **207** (10,97 mg, 21,20  $\mu$ mol, rendimiento del 10,68 % y pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS:** Tr = 0,492 min, m/z = 518,2 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,04 (br s, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,31 - 7,26  
15 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 6,99 - 6,97 (m, 1H), 6,76 - 6,63 (m, 1H), 4,79 - 4,74 (m, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 2H), 3,00 - 2,97 (m, 3H), 2,97 - 2,93 (m, 3H), 1,31 - 1,26 (m, 3H), 0,86 - 0,81 (m, 4H).

El **compuesto 171** se preparó de manera similar a **207** y se aisló como un sólido blanco (13,42 mg, 31,38  $\mu$ mol, rendimiento del 12,48 %, pureza del 99,7 %). **LCMS:** m/z=427,2

20 (M+H<sup>+</sup>) **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  = 12,57 - 11,40 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H)

25 **Esquema 42**



A una solución del **Compuesto 1** (100 mg, 285,32  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) y el **Compuesto 2** (90,53 mg, 285,32  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió EDCI (82,04 mg, 427,98  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq) y DMAP (3,49 mg, 28,53  $\mu\text{mol}$ , 0,1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo/acetato de etilo=1:2,  $R_F$ =0,2), la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo el **compuesto 3** (100 mg, 153,90  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 53,94 %) como un aceite incoloro. **LCMS**:  $m/z$ =650,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

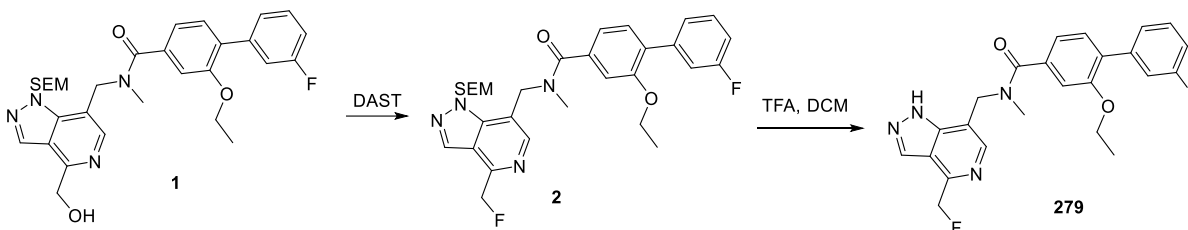
A una solución del **Compuesto 3** (100 mg, 153,90  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en MeOH (2 mL) se le añadió  $\text{LiBH}_4$  (2 M, 115,42  $\mu\text{L}$ , 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0~20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (10 mL), la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El **compuesto 4** (70 mg, 112,58  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 73,15 %) se obtuvo como un aceite amarillo. **LCMS**:  $m/z$ =622,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

A una solución del **Compuesto 6** (70 mg, 112,58  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en TFA (1 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 13 %-43 %, 15 min) y la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el **Compuesto 270** (6,5 mg, 12,70  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 11,28 %, pureza del 96 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z$ =492,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  ppm

12,56 - 12,97 (m, 1 H) 8,44 - 8,52 (m, 1 H) 8,33 - 8,41 (m, 1 H) 8,25 - 8,31 (m, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 1 H) 7,16 (dd, J=11,51, 8,63 Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 6,73 - 6,83 (m, 1 H) 5,23 - 5,35 (m, 2 H) 4,94 - 5,06 (m, 2 H) 4,07 (q, J=6,84 Hz, 2 H) 3,05 - 3,10 (m, 6 H) 1,37 (br t, J=6,88 Hz, 3 H).

5

### Esquema 43



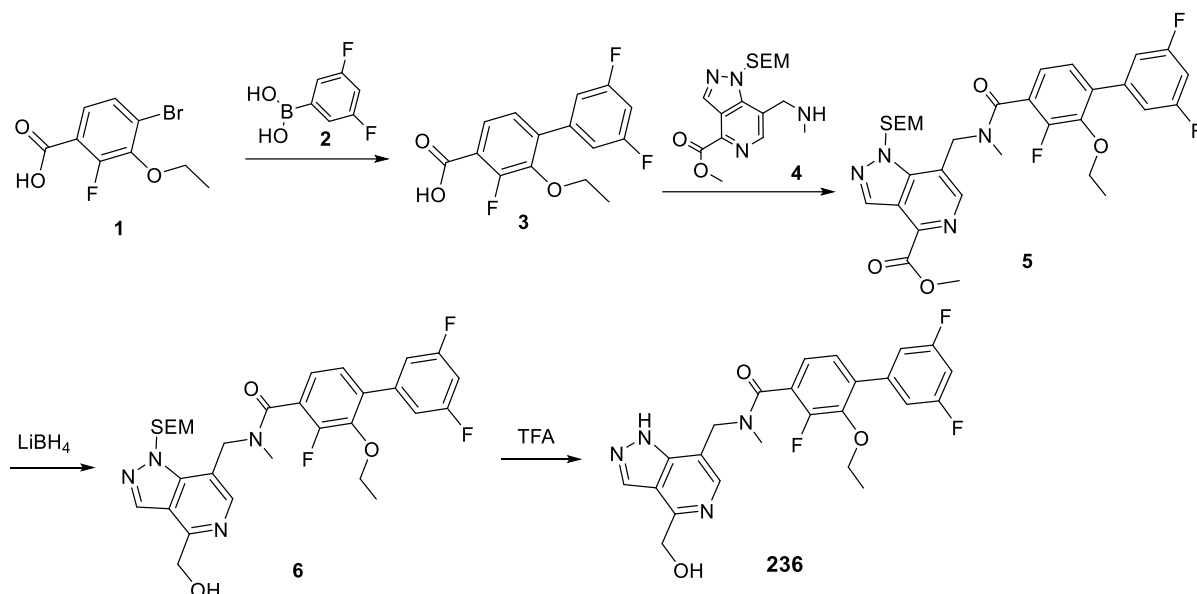
A una solución del **Compuesto 1** (100 mg, 177,08  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió lentamente DAST (57,09 mg, 354,16  $\mu\text{mol}$ , 46,79  $\mu\text{L}$ , 2 eq), y luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo/acetato de etilo=0:1) para proporcionar el **Compuesto 2** (30 mg, 52,94  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 29,89 %) como un aceite amarillo. **LCMS**:  $m/z = 567,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Una mezcla del **Compuesto 2** (30 mg, 52,94  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (0,5 mL) y TFA (1 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 100\*30 mm\*5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 32 %-62 %, 8 min), la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 279** (5,1 mg, 11,64  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 21,99 %, pureza del 99,6 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 437,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,40 - 12,17$  (m, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 3H), 5,94 - 5,75 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

El **compuesto 248** se preparó de la misma manera que el compuesto **279** y se obtuvo como un sólido rojo (35,2 mg, 80,47  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 53,74 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 438,3$  ( $M+H$ ) + **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,90 - 11,57$  (m, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,35 - 8,17 (m, 1H), 7,75 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,09 (br t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,96 - 5,76 (m, 2H), 5,05 - 4,88 (m, 2H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 3H), 1,39 (br t, J = 7,0 Hz, 3H).

El **compuesto 257** se preparó de la misma manera que el compuesto **279** y se obtuvo como un sólido rojo (16,6 mg, 37,35  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 53,66 %, pureza del 100 %). **LCMS**:  $m/z = 445,1$  ( $M+H$ ) + **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,60$  (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (br d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 6,27 - 6,00 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,43 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

#### Esquema 44



- Una mezcla en una botella de 40 mL de **Compuesto 1** (1,1 g, 4,18 mmol, 1 eq), **Compuesto 2** (990,47 mg, 6,27 mmol, 1,5 eq),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (341,48 mg, 418,16  $\mu\text{mol}$ , 0,1 eq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,16 g, 8,36 mmol, 2 eq) en dioxano (12 mL), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Una vez completada y enfriada la reacción, la mezcla de reacción se filtró con acetato de etilo (50 mL) en una botella vertical de 100 mL, la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (columna: 150 mm\*H400 mm Welch Ultimate XB\_C18 20-40  $\mu\text{m}$ , 120 Å; fase móvil: [agua ( $\text{H}_2\text{O}$ )-ACN]; %B: 40 % 10 min), y la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo el **compuesto 3** (1 g, 3,38 mmol, rendimiento del 80,73 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z=295,0$  ( $M-H$ )<sup>+</sup>
- A una solución en una botella de 40 mL de **Compuesto 4** (200 mg, 570,63  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) y **Compuesto 3** (169,05 mg, 570,63  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (6 mL) se le añadió EDCI (164,09 mg, 855,95  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq) y DMAP (6,97 mg, 57,06  $\mu\text{mol}$ , 0,1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C

durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 1/3). La solución purificada se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo el **Compuesto 5** (230 mg, 365,83 umol, rendimiento del 64,11 %) como un aceite verde. **LCMS:** m/z=629,3 (M+H)<sup>+</sup>

A una solución en matraz de fondo redondo de 100 mL del **Compuesto 5** (225 mg, 357,87 umol, 1 eq) en THF (5 mL) se le añadió LiBH<sub>4</sub> en THF (2 M, 536,81 uL, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 0/1). La solución purificada se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El **compuesto 6** (65 mg, 108,21 umol, rendimiento del 30,24 %) se obtuvo como un aceite verde. **LCMS:** m/z=601,3 (M+H)<sup>+</sup>

A un matraz de fondo redondo de 100 mL, la solución del **Compuesto 6** (65 mg, 108,21 umol, 1 eq) en TFA (1 mL) se le añadió DCM (0,5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 20 %-50 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **236** (17,1 mg, 36,35 umol, rendimiento del 33,59 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS:** m/z=471,1 (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,88 - 12,18 (m, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 2 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 7,11 - 7,14 (m, 1 H) 7,09 (dd, J=8,25, 2,25 Hz, 2 H) 6,81 - 6,88 (m, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 4,96 - 5,00 (m, 2 H) 3,89 - 3,97 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 1,21 (t, J=7,07 Hz, 3 H).

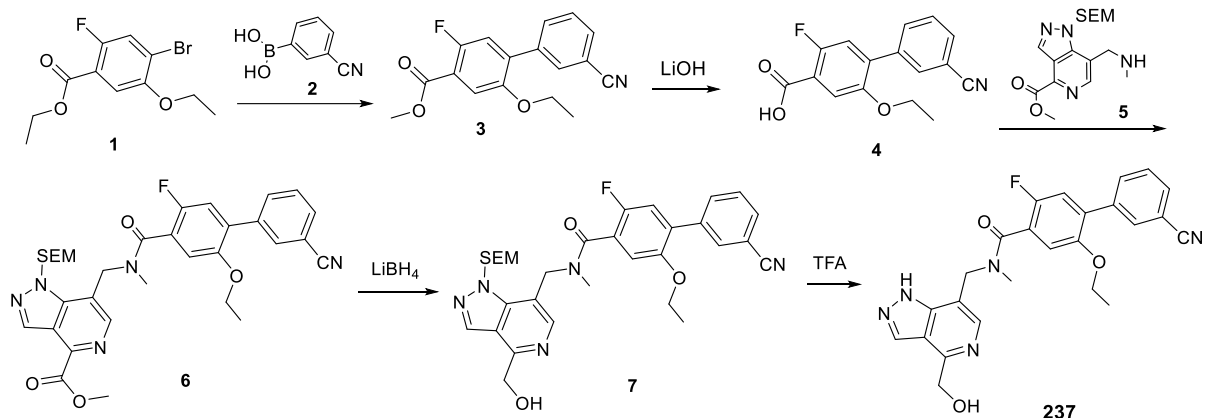
El **compuesto 240** se preparó de la misma manera que el compuesto **236** mediante el uso de ácido (3-cianofenil)borónico en el primer paso. Se obtuvo el **Compuesto 240** (10,1 mg, 21,08 umol, rendimiento del 63,42 %, pureza del 98,4 %) como un sólido blanco. **LCMS:** m/z = 472,2 (M+H) + **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 12,49 - 12,07 (m, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,76 (td, J = 2,9, 5,8 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 0,85 - 0,78 (m, 2H), 0,74 - 0,67 (m, 2H).

El **compuesto 241** se preparó de la misma manera que el compuesto **236** y se obtuvo como un sólido amarillo (26,3 mg, 59,57 umol, rendimiento del 37,84 %, pureza del 100 %). **LCMS:**

$m/z = 442,1$  (M+H) + **1H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 8,32 - 8,35$  (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 7,84 - 7,87 (m, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,63 (dt,  $J=7,72$ , 1,33 Hz, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,33 (d,  $J=7,75$  Hz, 1 H) 7,10 (dd,  $J=7,75$ , 1,50 Hz, 1 H) 7,07 - 7,08 (m, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 4,96 (s, 2 H) 4,08 (q,  $J=6,92$  Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 1,34 - 1,39 (m, 3 H).

5

#### Esquema 45



Una mezcla en una botella de 40 mL de **Compuesto 1** (500 mg, 1,72 mmol, 1 eq), **Compuesto 2** (504,75 mg, 3,44 mmol, 2 eq),  $K_2CO_3$  (474,75 mg, 3,44 mmol, 2 eq), Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (140,26 mg, 171,75  $\mu$ mol, 0,1 eq) en dioxano (10 mL) a 20 °C y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de  $N_2$ . Una vez completada y enfriada la reacción, la mezcla de reacción se filtró con acetato de etilo (50 mL) en una botella vertical de 100 mL, la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 10/1). La solución purificada se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El **Compuesto 3** (425 mg, 1,36 mmol, rendimiento del 78,97 %) se obtuvo como un sólido blanco. **1H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 1 H) 4,40 - 4,47 (m, 2 H) 4,07 - 4,12 (m, 2 H) 1,40 - 1,46 (m, 3 H) 1,35 - 1,40 (m, 3 H)

A una solución en un matraz de fondo redondo de 100 mL de **Compuesto 3** (420 mg, 1,34 mmol, 1 eq) en MeOH (6 mL) y  $H_2O$  (2 mL) se le añadió  $LiOH \cdot H_2O$  (168,75 mg, 4,02 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. Los disolventes se retiraron mediante evaporación a presión reducida, luego la mezcla se acidificó con HCl a 1 N hasta un pH 4. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 mL de MeOH, se secó al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo el **Compuesto 4** (290 mg, 1,02 mmol, rendimiento del

75,84 %) como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente. **LCMS:**  $m/z=284,0$  (M-H)<sup>+</sup>

A una solución en un matraz de fondo redondo de 100 mL de **Compuesto 4** (290 mg, 1,02 mmol, 1 eq), **Compuesto 5** (356,30 mg, 1,02 mmol, 1 eq) en DCM (8 mL) se le añadió EDCI (292,32 mg, 1,52 mmol, 1,5 eq) y DMAP (12,42 mg, 101,66  $\mu$ mol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 10/1 a 0/1). La solución purificada se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El **Compuesto 6** (440 mg, 712,27  $\mu$ mol, rendimiento del 70,07 %) se obtuvo como un aceite verde. **LCMS:**  $m/z=618,3$  (M+H)<sup>+</sup>

A una solución en un matraz de fondo redondo de 100 mL de **Compuesto 6** (440 mg, 712,27  $\mu$ mol, 1 eq) en MeOH (6 mL) se le añadió LiBH<sub>4</sub> en THF (2 M, 1,07 mL, 3 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo el **Compuesto 7** (390 mg, 661,32  $\mu$ mol, rendimiento del 92,85 %) como un aceite verde que se usó en el paso siguiente. **LCMS:**  $m/z=590,3$  (M+H)<sup>+</sup>

A una solución en un matraz de fondo redondo de 100 mL del **Compuesto 7** (90 mg, 152,61  $\mu$ mol, 1 eq) en TFA (1 mL) y DCM (0,5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La LCMS (5-95 AB/0,8 min) mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu$ m; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 15 %-45 %, 10 min) y la solución purificada se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **237** (32,1 mg, 69,86  $\mu$ mol, rendimiento del 45,78 %, pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS:**  $m/z=460,2$  (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 12,10 - 12,29 (m, 1 H) 8,32 (br d, J=9,38 Hz, 2 H) 7,84 - 7,86 (m, 1 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H) 7,64 - 7,68 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,06 - 7,10 (m, 1 H) 6,94 - 6,98 (m, 1 H) 5,16 - 5,21 (m, 2 H) 4,98 (br s, 2 H) 4,00 - 4,06 (m, 2 H) 3,00 - 3,04 (m, 3 H) 1,33 - 1,37 (m, 3 H).

El **compuesto 239** se preparó de la misma manera que el compuesto **237** mediante el uso de ácido (3,5-difluorofenil)borónico en el primer paso. El **compuesto 239** (24,5 mg, 54,15  $\mu$ mol, rendimiento del 52,59 %, pureza del 100 %) se obtuvo como un sólido blanquecino. **LCMS:**  $m/z = 453,1$  (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR:** (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta = 8,69 - 8,29$  (m, 2H), 7,35 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,08 (br d, J = 7,1 Hz, 4H), 6,89 - 6,73 (m, 1H), 5,31 (br s, 2H), 5,00 (br s, 2H),

4,08 (br d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,09 (br s, 3H), 1,39 (br t,  $J = 5,9$  Hz, 3H).

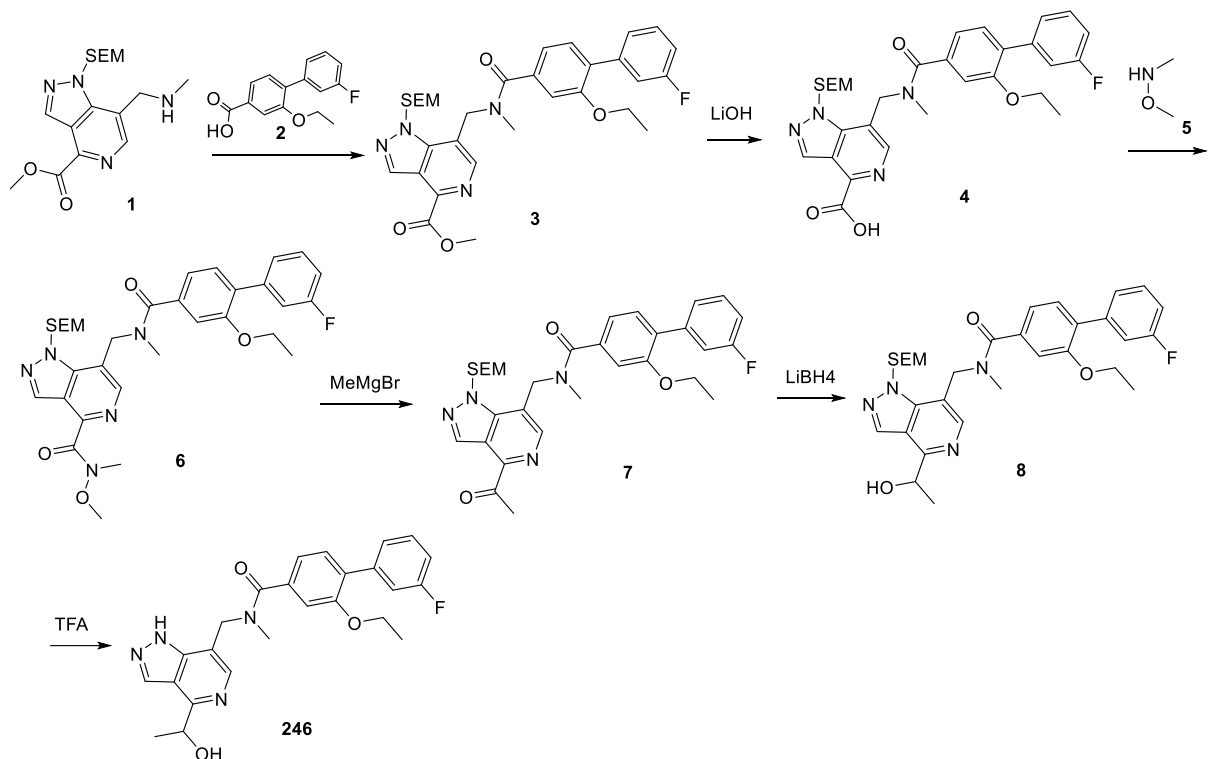
El **Compuesto 243** se preparó de la misma manera que el compuesto **237** y se obtuvo como un sólido blanco (15,7 mg, 33,30  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 66,79 %, pureza del 100 %). **LCMS:**  $m/z = 472,2$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,58 - 12,07$  (m, 1H), 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,05 - 4,97 (m, 2H), 3,91 (qt,  $J = 2,9, 6,0$  Hz, 1H), 3,03 (d,  $J = 1,5$  Hz, 3H), 0,52 - 0,43 (m, 4H).

El **compuesto 244** se preparó de la misma manera que el compuesto **237** y se obtuvo como un sólido rojo claro (10,5 mg, 23,01  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 14,93 %, pureza del 99,4 %). **LCMS:**  $m/z = 454,2$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,42 - 12,09$  (m, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 2H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 5,16 - 5,13 (m, 2H), 4,99 - 4,95 (m, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 3H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H).

El **Compuesto 245** se preparó de la misma manera que el compuesto **237** y se obtuvo como un sólido blanco (40,7 mg, 91,16  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 65,72 %, pureza del 100 %). **LCMS:**  $m/z = 447,3$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,52 - 8,47$  (m, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,03 - 2,00 (m, 1H), 0,85 - 0,79 (m, 2H), 0,79 - 0,73 (m, 2H).

El **compuesto 247** se preparó de la misma manera que el compuesto **237** y se obtuvo como un sólido blanco (8 mg, 17,50  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 34 %, pureza del 99 %). **LCMS:**  $m/z = 453,1$  ( $M+H^+$ )  **$^1\text{H NMR}$ :** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 8,55$  (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,38 (dd,  $J = 6,0, 8,0$  Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,02 (br s, 2H), 4,02 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,06 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

## Esquema 46



A una solución de Compuesto **1** (202,00 mg, 576,35  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq) y Compuesto **2** (100 mg, 384,23  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DCM (5 mL) se le añadió EDCI (110,49 mg, 576,35  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq) y DMAP (4,69 mg, 38,42  $\mu\text{mol}$ , 0,1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo=0:1, compuesto deseado  $R_f$  = 0,6). Se obtuvo el compuesto **3** (200 mg, 337,42  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 87,82 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z$  = 593,2 ( $M+H^+$ )

A una solución de Compuesto **3** de metilo (200 mg, 337,42  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en H<sub>2</sub>O (2 mL), MeOH (2 mL) y THF (2 mL) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (70,80 mg, 1,69 mmol, 5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc (25 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación. Se obtuvo el compuesto **4** (160 mg, 276,48  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 81,94 %) como un sólido marrón. **LCMS**:  $m/z$  = 579,2 ( $M+H^+$ )

A una solución del Compuesto **4** (160 mg, 276,48  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en DMF (5 mL) se le añadió el Compuesto **5** (40,45 mg, 414,72  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq), DIPEA (71,47 mg, 552,96  $\mu\text{mol}$ , 96,32  $\mu\text{L}$ , 2 eq) y HATU (157,69 mg, 414,72  $\mu\text{mol}$ , 1,5 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Una

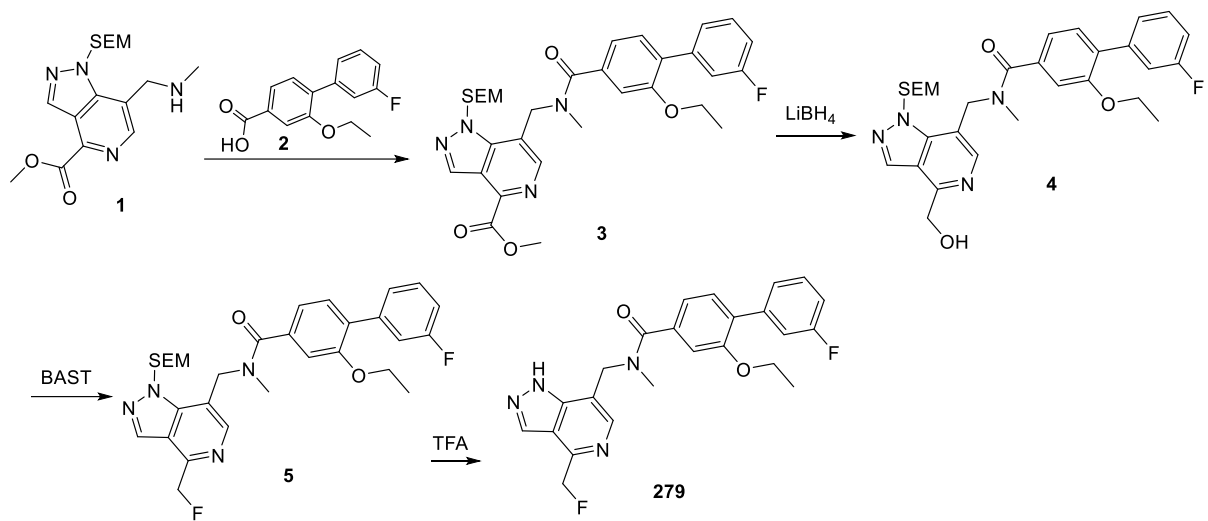
vez completada la reacción, la mezcla se extrajo con EtOAc (25 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo=0:1, compuesto deseado R<sub>f</sub>=0,6). El compuesto **6** (200 mg, en  
5 bruto) se obtuvo como un aceite marrón. **LCMS**: m/z = 622,2 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del Compuesto **6** (200 mg, 321,66 umol, 1 eq) en 2-MeTHF (4 mL) se le añadió lentamente MeMgBr en THF (3 M, 214,44 uL, 2 eq) a 0 °C en N<sub>2</sub>, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h en N<sub>2</sub>. La mezcla se vertió en una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL X3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera  
10 (25 mL), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo=0:1, compuesto deseado R<sub>f</sub>=0,8). Se obtuvo el compuesto **7** (146 mg, 253,15 umol, rendimiento del 78,70 %) como un aceite marrón. **LCMS**: m/z = 577,2 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del Compuesto **7** (140 mg, 242,75 umol, 1 eq) en MeOH (5 mL) se le añadió  
15 LiBH<sub>4</sub> en THF (2 M, 364,12 uL, 3 eq) lentamente a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=10:1, compuesto deseado R<sub>f</sub>=0,6). Se obtuvo el compuesto **8**  
20 (110 mg, 190,07 umol, rendimiento del 78,30 %) como un aceite blanquecino. **LCMS**: m/z = 579,2 (M+H<sup>+</sup>)

A una solución del Compuesto **8** (110 mg, 190,07 umol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le añadió TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 71,06 eq), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto  
25 se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; %B: 18 %-48 %, 9 min). Después de la purificación mediante HPLC prep., se concentró el eluyente para retirar los disolventes orgánicos. La solución acuosa residual se liofilizó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto **246** (51,2 mg, 114,16 umol, rendimiento del 60,06 % y pureza del 100 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  
30 m/z = 449,1 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 13,01 - 12,49 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 5,55 - 5,42 (m, 1H), 4,99 (br d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

## Esquema 47



A una solución del **Compuesto 2** (371,28 mg, 1,43 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se le añadió el **Compuesto 1** (500 mg, 1,43 mmol, 1 eq), EDCI (410,22 mg, 2,14 mmol, 1,5 eq), DMAP (17,43 mg, 142,66  $\mu$ mol, 0,1 eq), y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 1/1 a 0/1), la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 3** (600 mg, 1,01 mmol, rendimiento del 70,96 %) como un aceite amarillo. **LCMS:**  $m/z$  = 593,9 (M+H)<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  = 8,78 (s, 1H), 8,64 - 8,55 (m, 1H), 7,37 (br s, 4H), 7,23 - 7,05 (m, 3H), 6,09 - 5,74 (m, 2H), 5,57 - 5,29 (m, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 5H), 3,74 - 3,48 (m, 2H), 3,30 - 3,13 (m, 3H), 1,51 - 1,36 (m, 3H), 1,08 - 0,78 (m, 2H), 0,10 - -0,09 (m, 9H)

A la mezcla del **Compuesto 3** (400 mg, 674,84  $\mu$ mol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió LiBH<sub>4</sub> en THF (2 M, 674,84  $\mu$ L, 2 eq), luego la reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió LiBH<sub>4</sub> en THF (2 M, 674,84  $\mu$ L, 2 eq), luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=1/4), la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 4** (250 mg, 442,70  $\mu$ mol, rendimiento del 65,60 %) como un aceite amarillo.

**LCMS:**  $m/z$  = 565,5 (M+H)<sup>+</sup>

A una solución del **Compuesto 4** (230 mg, 407,28  $\mu$ mol, 1 eq) en DCM (3 mL) se le añadió BAST (180,21 mg, 814,56  $\mu$ mol, 178,43  $\mu$ L, 2 eq), la mezcla se agitó a 0~20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con acetato

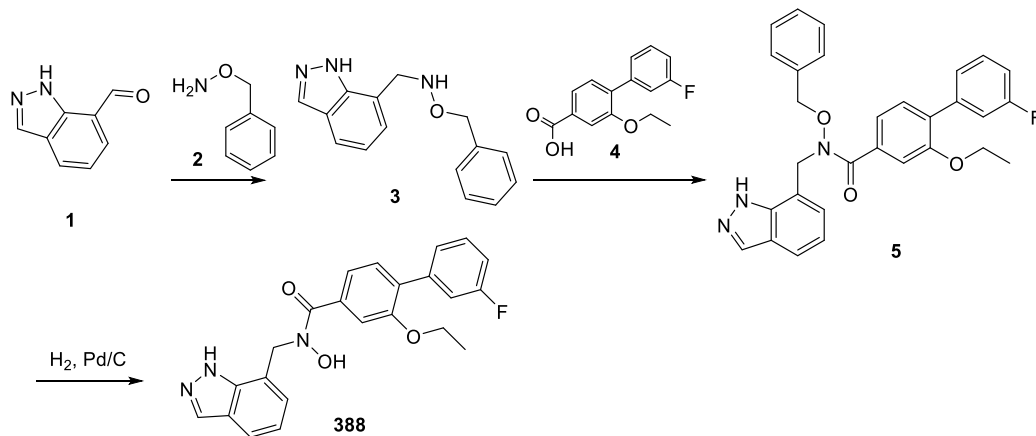
de etilo (10 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo=0/1), la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 5** (70 mg, 123,52  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 30,33 %) como un aceite amarillo. **LCMS:**

5  $m/z = 567,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Se agitó una solución del **Compuesto 5** (70 mg, 123,52  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en TFA (1 mL) a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (10 mL) y luego la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; %B: 38 %-68 %,9 min), la solución purificada se liofilizó para proporcionar el **Compuesto 279** (17 mg, 37,63  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 30,46 %, pureza del 96,6 %) como un sólido anaranjado. **LCMS:**  $m/z = 437,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta =$

10 12,47 - 12,07 (m, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (br d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 3H), 5,95 - 5,73 (m, 2H), 5,01 - 4,89 (m, 2H), 4,11 - 4,04 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

#### Esquema 48



A la solución del compuesto **1** (500 mg, 3,42 mmol, 1 eq) y **2** (505,60 mg, 4,11 mmol, 1,2 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió AcOH (20,55 mg, 342,12  $\mu\text{mol}$ , 19,57  $\mu\text{L}$ , 0,1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se añadió en borano;2-metilpiridina (1,10 g, 10,26 mmol, 3 eq) a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla se añadió en HCl (3 M, 11,40 mL, 10 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Después de enfriarse hasta 0 °C, a la

20

25

mezcla se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 g), la solución se filtró, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo=de 10/1 a 5/1. Se obtuvo el compuesto de **3** (200 mg, 789,58  $\mu\text{mol}$ ,  
 5 rendimiento del 23,08 %) como un sólido amarillo. **LCMS**:  $m/z = 254,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

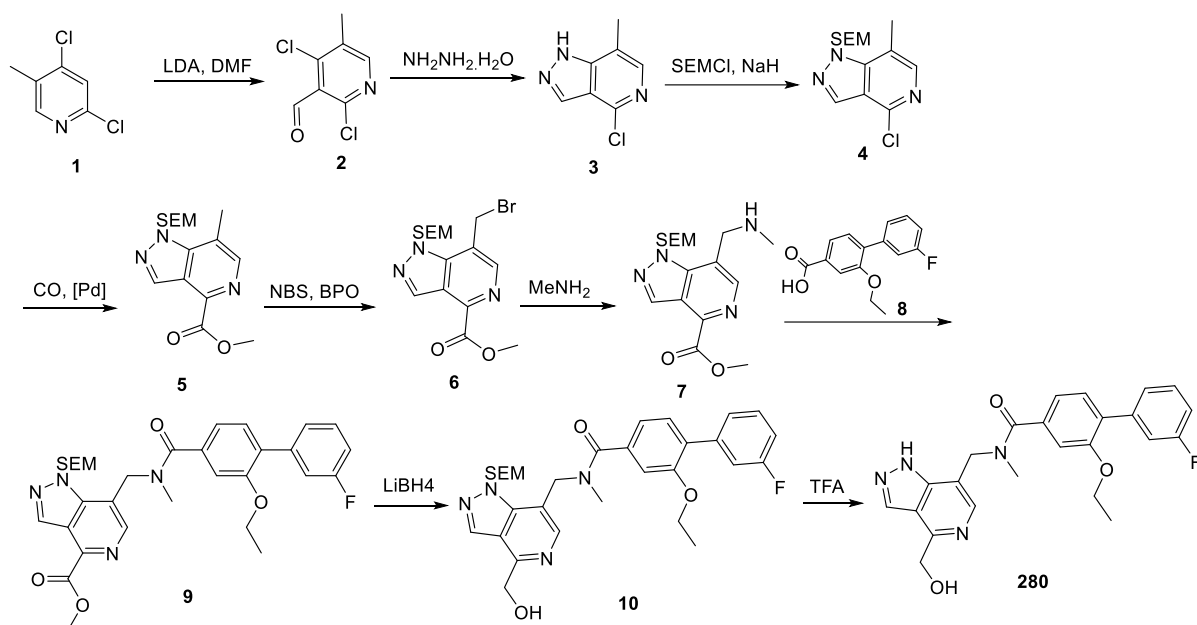
A una solución de **3** (180 mg, 710,62  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) y **4** (221,94 mg, 852,75  $\mu\text{mol}$ , 1,2 eq) en DCM (5 mL) se le añadió EDCI (204,34 mg, 1,07 mmol, 1,5 eq) y DMAP (8,68 mg, 71,06  $\mu\text{mol}$ , 0,1 eq) en un matraz vertical a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Evaporar la solución en un baño de agua a presión reducida mediante el uso de un evaporador giratorio.

10 Luego el producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. Columna: Waters xbridge 150\*25 mm 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN]; %B: 55 %-85 %,8 min. **LCMS**:  $m/z = 496,3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

A una solución en una botella hidrogenada de 35 mL de **5** (130 mg, 262,34  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C (130 mg, 262,34  $\mu\text{mol}$ , pureza del 10 %, 1 eq) a 20 °C. La  
 15 mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h en  $\text{H}_2$  (528,82  $\mu\text{g}$ , 262,34  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) (15 PSI). Una vez que se completó la reacción, la mezcla se filtró en atmósfera de  $\text{N}_2$ , y el filtrado se concentró.

El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep., columna: Welch Xtimate C18 150\*25 mm\*5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua( $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ )-ACN]; %B: 35 %-65 %,8 min con liofilización. Se obtuvo el compuesto **388** (9,71 mg, 23,70  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 9,03 %, pureza del 98,945 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 406,3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  **$^1\text{H}$  NMR**: (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 12,95$  (br s, 1H), 10,96 - 9,47 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 7H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,05 (br d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 1,26 (br t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

## Esquema 49



A una solución del **Compuesto 1** (25 g, 154,31 mmol, 1 eq) en 2-MeTHF (200 mL) se le añadió LDA (2 M, 115,73 mL, 1,5 eq) a  $-70^\circ\text{C}$ , luego la mezcla se agitó a  $-70^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió DMF (22,56 g, 308,61 mmol, 23,74 mL, 2 eq) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se agitó a  $-70^\circ\text{C}$  durante 2 h en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 2** (58 g, 305,22 mmol, rendimiento del 98,90 %) como un aceite marrón que se usó directamente en el paso siguiente.

A una solución del **Compuesto 2** (58 g, 305,22 mmol, 1 eq) en DME (600 mL) se le añadió  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (61,12 g, 1,22 mol, 59,34 mL, pureza del 100 %, 4 eq), y luego la mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (1 Lx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con PE:EtOAc=5:1-1:1 para proporcionar el **Compuesto 3** (40 g, 238,67 mmol, rendimiento del 78,20 %) como un sólido amarillo. **LCMS:**  $m/z = 168,0$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

A una solución del **Compuesto 3** (40 g, 238,67 mmol, 1 eq) en 2-MeTHF (400 mL) se le añadió lentamente NaH (14,32 g, 358,01 mmol, pureza del 60 %, 1,5 eq) a  $0^\circ\text{C}$ , luego la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, se añadió SEM-Cl (59,69 g, 358,01 mmol, 63,36 mL, 1,5 eq) a la mezcla de reacción lentamente, y la mezcla resultante se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 2 h. La LCMS (5-95 AB/0,8 min) mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (1 Lx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó

mediante sílice en cromatografía en columna con elución con éter de petróleo/acetato de etilo=5:1, la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 4** (10 g, 33,57 mmol, rendimiento del 14,07 %) como un aceite amarillo. **LCMS:**  $m/z = 298,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Una solución del **Compuesto 4** (5 g, 16,79 mmol, 1 eq), TEA (3,40 g, 33,57 mmol, 4,67 mL, 2 eq) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•Se agitó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (685,43 mg, 839,33  $\mu$ mol, 0,05 eq) en MeOH (50 mL) a 80 °C durante 12 h en atmósfera de CO (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante sílice en cromatografía en columna con elución con éter de petróleo/acetato de etilo=5:1 para proporcionar un sólido verde. Se obtuvo el **Compuesto 5** (4,4 g, 13,69 mmol, rendimiento del 81,54 %) como un sólido verde. **LCMS:**  $m/z = 322,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Una mezcla del **Compuesto 5** (4,2 g, 13,07 mmol, 1 eq), NBS (3,49 g, 19,60 mmol, 1,5 eq) y BPO (316,49 mg, 1,31 mmol, 0,1 eq) en trifluorometilbenceno (50 mL) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mLx3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante sílice en cromatografía en columna con elución con éter de petróleo/acetato de etilo=5:1, y la solución purificada se concentró para proporcionar el **Compuesto 6** (1 g, 2,50 mmol, rendimiento del 19,13 %) como un aceite marrón. **LCMS:**  $m/z = 401,9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

A una solución de metanamina (2 M, 3,75 mL, 3 eq) en 2-MeTHF (10 mL) se le añadió lentamente el **Compuesto 6** (1 g, 2,50 mmol, 1 eq), y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 7** (1 g, en bruto) como un aceite marrón. **LCMS:**  $m/z = 351,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

A una solución de **Compuesto 7** (300 mg, 855,95  $\mu$ mol, 1 eq) y **Compuesto 8** (222,77 mg, 855,95  $\mu$ mol, 1 eq) en DCM (4 mL) se le añadió EDCI (246,13 mg, 1,28 mmol, 1,5 eq) y DMAP (10,46 mg, 85,60  $\mu$ mol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x3), la fase orgánica combinada se secó y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo/acetato de etilo=de 100/1 a 1/1). La solución purificada se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 9** (308 mg, 519,63  $\mu$ mol, rendimiento del 60,71 %) como un aceite amarillo. **LCMS:**  $m/z = 593,5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

A una solución del **Compuesto 9** (250 mg, 421,78  $\mu$ mol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se le añadió LiBH<sub>4</sub> (2 M, 316,33  $\mu$ L, 1,5 eq) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 mL), la mezcla resultante se

concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 10** (130 mg, 230,20  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 54,58 %) como un aceite amarillo que se usó directamente en el paso siguiente. **LCMS**:  $m/z = 593,4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Una mezcla del **Compuesto 10** (30 mg, 53,12  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) en TFA (1 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150\*25 mm\* 10  $\mu\text{m}$ ; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; %B: 16 %-46 %, 9 min), la solución purificada se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto 280** (6,9 mg, 15,41  $\mu\text{mol}$ , rendimiento del 29,00 %, pureza del 97 %) como un sólido blanco. **LCMS**:  $m/z = 435,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta = 12,77 - 12,17$  (m, 1H), 8,44 - 8,19 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,31 (br d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,37 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

## **Ejemplo 2: Ensayo de activación de NLRP3 basado en células THP-1**

Se cultivan células THP-1 en medio completo (CM, por su sigla en inglés) hasta que alcanzan un crecimiento logarítmico y alcanzan una viabilidad > 90 %. El CM está compuesto por RPMI-1640(+Glutamax) / suero fetal bovino al 10 % /  $\beta$ -mercaptoetanol a 55  $\mu\text{M}$  / pen/estrep. Las células se centrifugan y se vuelven suspender hasta 1 000 000 células/mL en CM que contiene PMA a 20 nM o 500 nM. A continuación, se añaden 150 000 células (150  $\mu\text{L}$ ) a cada pocillo de una placa TC de 96 pocillos y se incuban durante 24 h o 3 h, respectivamente, en un incubador de cultivo celular estándar (37 °C;  $\text{CO}_2$  al 5 %). Después de esta incubación, la placa se inclina y los medios se retiran con cuidado. A continuación, se añaden a los pocillos 200  $\mu\text{L}$  de CM que contiene LPS a 100 ng/mL y las células se incuban durante otras 3 h. El medio se retira nuevamente y se reemplaza con medio Opti-Mem que contiene diluciones predeterminadas de los compuestos evaluados en pocillos repetidos. Después de una preincubación de 30 min con el compuesto evaluado, se añade a los pocillos nigericina a 10  $\mu\text{M}$  (concentración final) en medio Opti-Mem con la concentración correspondiente del compuesto durante 1 h más. Los pocillos de control positivo contienen nigericina a 10  $\mu\text{M}$  en Opti-Mem en ausencia del compuesto evaluado, mientras que los pocillos de control negativo contienen solo Opti-Mem. A continuación, los sobrenadantes se transfieren a una placa de 96 pocillos nueva para su almacenamiento y se analizan en cuanto a los niveles de IL-1 $\beta$  (de ser humano; DuoSet; R&D) y de TNF $\alpha$  (de ser humano; DuoSet; R&D) y la piroptosis relativa mediante el uso de un kit

CytoTox 96 (no congelar antes de la evaluación; Promega). Una vez que se eliminan los sobrenadantes, se determina la viabilidad relativa de las células adherentes en la placa TC de 96 pocillos mediante un ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega).

- En la Tabla 1 a continuación se proporcionan datos de IC<sub>50</sub> para los compuestos descritos en el presente documento, donde «+» indica un valor de IC<sub>50</sub> <50 uM, «++» indica un valor de IC<sub>50</sub> <10 uM y «+++» indica un valor de IC<sub>50</sub> <1 uM.

| N.º de compuesto | IC <sub>50</sub> | N.º de compuesto | IC <sub>50</sub> |
|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 001              | +                | 200              | +                |
| 002              | ++               | 201              | +                |
| 003              | ++               | 202              | ++               |
| 004              | ++               | 203              | +                |
| 005              | ++               | 204              | +                |
| 006              | +                | 205              | ++               |
| 007              | ++               | 206              | ++               |
| 008              | +                | 207              | +                |
| 009              | ++               | 208              | +                |
| 010              | ++               | 209              | +++              |
| 011              | ++               | 210              | +++              |
| 012              | ++               | 211              | +++              |
| 013              | ++               | 212              | ++               |
| 014              | ++               | 213              | +                |
| 015              | +                | 214              | +                |
| 016              | +                | 215              | ++               |
| 017              | +                | 216              | +                |
| 018              | +                | 217              | ++               |
| 019              | +                | 218              | +                |
| 020              | ++               | 219              | ++               |
| 021              | ++               | 220              | +                |
| 022              | ++               | 221              | ++               |
| 028              | +                | 222              | +                |
| 029              | +++              | 223              | +                |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 030 | ++  | 224 | ++  |
| 031 | ++  | 225 | +++ |
| 032 | +   | 226 | +++ |
| 033 | +++ | 227 | +++ |
| 034 | ++  | 228 | ++  |
| 035 | ++  | 229 | ++  |
| 036 | +++ | 230 | +   |
| 037 | +   | 231 | ++  |
| 038 | +++ | 232 | ++  |
| 039 | +   | 233 | +++ |
| 040 | +   | 234 | +++ |
| 041 | +   | 235 | ++  |
| 042 | +   | 236 | ++  |
| 043 | +++ | 237 | ++  |
| 044 | +++ | 238 | ++  |
| 045 | +   | 239 | +++ |
| 046 | +++ | 240 | +++ |
| 047 | +++ | 241 | +++ |
| 048 | ++  | 242 | +++ |
| 049 | +++ | 243 | +++ |
| 050 | ++  | 244 | +++ |
| 051 | +   | 245 | +++ |
| 052 | ++  | 246 | +++ |
| 053 | ++  | 247 | +++ |
| 054 | +   | 248 | +++ |
| 055 | +   | 249 | +++ |
| 056 | +   | 250 | ++  |
| 057 | +   | 251 | ++  |
| 058 | ++  | 252 | +++ |
| 059 | ++  | 253 | ++  |
| 060 | +   | 254 | ++  |
| 061 | ++  | 255 | ++  |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 062 | ++  | 256 | +++ |
| 063 | +++ | 257 | +++ |
| 064 | +++ | 258 | ++  |
| 065 | +   | 259 | +   |
| 066 | +   | 260 | ++  |
| 067 | +   | 261 | +   |
| 068 | +   | 262 | ++  |
| 069 | +   | 263 | +   |
| 070 | +   | 264 | +++ |
| 071 | ++  | 265 | +++ |
| 072 | +++ | 266 | +++ |
| 073 | +   | 267 | +++ |
| 074 | +   | 268 | +++ |
| 075 | +++ | 269 | +++ |
| 076 | +++ | 270 | +   |
| 077 | +   | 271 | +   |
| 078 | +   | 272 | ++  |
| 079 | +   | 273 | +++ |
| 080 | +++ | 274 | +   |
| 081 | +   | 275 | ++  |
| 082 | +++ | 276 | +++ |
| 083 | ++  | 277 | +++ |
| 084 | +   | 278 | +++ |
| 085 | +++ | 279 | +++ |
| 086 | +   | 280 | +++ |
| 087 | +   | 281 | +++ |
| 088 | +   | 282 | +++ |
| 089 | +   | 283 | +++ |
| 090 | +   | 284 | +++ |
| 091 | +   | 285 | +++ |
| 092 | +   | 286 | +   |
| 093 | +   | 287 | +++ |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 094 | +   | 288 | +   |
| 095 | +   | 289 | +++ |
| 096 | +   | 290 | +   |
| 097 | +   | 291 | +++ |
| 099 | +   | 292 | +   |
| 100 | +   | 293 | ++  |
| 101 | ++  | 294 | +++ |
| 102 | +   | 295 | ++  |
| 103 | +   | 296 | +   |
| 104 | +   | 297 | +++ |
| 105 | +   | 298 | +++ |
| 106 | +   | 299 | +++ |
| 107 | +   | 300 | +   |
| 108 | +   | 301 | +++ |
| 109 | +   | 302 | +++ |
| 110 | +   | 303 | +   |
| 111 | +   | 304 | +   |
| 112 | +   | 305 | +++ |
| 113 | +   | 306 | +++ |
| 114 | ++  | 307 | +   |
| 115 | +   | 308 | +++ |
| 116 | ++  | 309 | ++  |
| 117 | +++ | 310 | +   |
| 118 | ++  | 311 | +   |
| 119 | ++  | 312 | +++ |
| 120 | ++  | 313 | +++ |
| 121 | +   | 314 | +++ |
| 122 | +   | 315 | +   |
| 123 | +   | 316 | +   |
| 124 | ++  | 317 | +++ |
| 125 | +   | 318 | ++  |
| 126 | ++  | 319 | ++  |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 127 | ++  | 320 | +++ |
| 128 | +++ | 321 | +++ |
| 129 | +   | 322 | +++ |
| 130 | ++  | 323 | +   |
| 131 | ++  | 324 | ++  |
| 132 | +++ | 325 | ++  |
| 133 | +++ | 326 | +++ |
| 134 | +++ | 327 | +++ |
| 135 | +   | 328 | +++ |
| 136 | ++  | 329 | +++ |
| 137 | ++  | 330 | +++ |
| 138 | +++ | 331 | +++ |
| 139 | +   | 332 | +   |
| 140 | +   | 333 | +++ |
| 141 | +   | 334 | +++ |
| 142 | +   | 335 | +   |
| 143 | +   | 336 | +   |
| 144 | +++ | 337 | +   |
| 145 | ++  | 338 | ++  |
| 146 | +   | 339 | +++ |
| 147 | +++ | 340 | +++ |
| 148 | +   | 341 | +   |
| 149 | +   | 342 | ++  |
| 150 | +   | 343 | +   |
| 151 | +++ | 344 | +   |
| 152 | +   | 345 | +   |
| 153 | +   | 346 | +   |
| 154 | +++ | 347 | +   |
| 155 | +++ | 348 | +   |
| 156 | +   | 349 | +   |
| 157 | +   | 350 | +   |
| 158 | +   | 351 | +++ |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 151 | +++ | 352 | +++ |
| 152 | +   | 353 | +   |
| 153 | +   | 354 | +++ |
| 154 | +++ | 355 | +++ |
| 155 | +++ | 356 | +++ |
| 156 | +   | 357 | +++ |
| 157 | +   | 358 | +   |
| 158 | +   | 359 | +   |
| 159 | +   | 360 | +++ |
| 160 | +   | 361 | +++ |
| 161 | +   | 362 | +++ |
| 162 | +   | 363 | ++  |
| 163 | +   | 364 | +   |
| 164 | +++ | 365 | +   |
| 165 | +   | 366 | ++  |
| 166 | +++ | 367 | +   |
| 167 | ++  | 368 | +   |
| 168 | +   | 369 | +   |
| 169 | ++  | 370 | +   |
| 170 | +   | 371 | +   |
| 171 | ++  | 372 | +   |
| 172 | +   | 373 | +   |
| 173 | +   | 374 | +   |
| 174 | +   | 375 | +   |
| 175 | +   | 376 | +   |
| 176 | ++  | 377 | +   |
| 177 | ++  | 378 | +++ |
| 178 | ++  | 379 | +++ |
| 179 | ++  | 380 | +   |
| 180 | ++  | 381 | +   |
| 181 | +   | 382 | +   |
| 182 | +   | 383 | +   |

|     |    |     |     |
|-----|----|-----|-----|
| 183 | +  | 384 | +   |
| 184 | +  | 385 | +++ |
| 185 | +  | 386 | +++ |
| 186 | +  | 387 | +++ |
| 187 | ++ | 388 | +++ |
| 188 | ++ | 389 | +   |
| 189 | ++ |     |     |
| 190 | ++ |     |     |
| 191 | ++ |     |     |
| 192 | +  |     |     |
| 193 | +  |     |     |
| 194 | ++ |     |     |
| 195 | ++ |     |     |
| 196 | ++ |     |     |
| 197 | ++ |     |     |
| 198 | +  |     |     |
| 199 | +  |     |     |

La materia descrita no ha de quedar limitada en su alcance por las modalidades y los ejemplos específicos que se describen en el presente documento. En efecto, diversas modificaciones de la descripción, además de las descritas, resultarán evidentes para las personas expertas en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que esas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones anexadas.

Todas las referencias (p. ej., publicaciones, patentes o solicitudes de patentes) citadas en el presente documento se incorporan en su totalidad al presente documento mediante referencia a todos los efectos en la misma medida que si se indicara específica e individualmente la incorporación en su totalidad mediante referencia de cada referencia (p. ej., publicación, patente o solicitud patente) a todos los efectos. Otras modalidades se encuentran dentro de las reivindicaciones que siguen.