# COMPUESTOS AZA-TETRACÍCLICOS DE OXAZEPINA Y USOS DE LOS MISMOS

## ANTECEDENTES

[0001] Ras es una pequeña proteína de unión a GTP que funciona como un interruptor dependiente de nucleótidos para las vías de señalización centrales del crecimiento. En respuesta a las señales extracelulares, Ras se convierte de un estado unido a GDP ($Ras^{GDP}$) a un estado unido a GTP ($Ras^{GTP}$), según se cataliza mediante factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), en particular, la proteína SOS1. $Ras^{GTP}$ activa, media sus diversas funciones de estimulación del crecimiento a través de sus interacciones directas con efectores que incluyen estimulador de disociación de nucleótidos de guanina Raf, PI3K y Ral. La actividad GTPasa intrínseca de Ras hidroliza a continuación, GTP a GDP para finalizar la señalización Ras. La actividad GTPasa de Ras se puede acelerar adicionalmente mediante sus interacciones con las proteínas activadoras de GTPasa (GAP), que incluye el inhibidor tumoral neurofibromina 1.

[0002] Ras mutante tiene una actividad de GTPasa reducida, que prolonga su estado activado, promoviendo de este modo la señalización dependiente de Ras y la supervivencia o el crecimiento de la célula cancerosa. La mutación en Ras que afecta su capacidad de interactuar con GAP o de volver a convertir GTP a GDP dará como resultado una activación prolongada de la proteína y, en consecuencia, una señal prolongada a la célula, indicándole que siga creciendo y dividiéndose. Dado que estas señales dan como resultado el crecimiento y la división celular, la señalización de RAS sobreactiva puede dar lugar en última instancia al cáncer. Las mutaciones en cualquiera de las tres isoformas principales de los genes RAS (HRas, NRas o KRas) son acontecimientos comunes en la tumorigénesis humana. Entre las tres isoformas de Ras (K, N y H), KRas se muta con mayor frecuencia.

[0003] Las mutaciones de KRas más comunes se encuentran en el residuo G12 y G13 en el bucle P y en el residuo Q61. G12D es una mutación frecuente del gen KRas (glicina-12 a aspartato). Las mutaciones de Ras en cáncer se asocian con mal pronóstico. La inactivación de Ras oncogénico en ratones da como resultado la reducción del tumor. Por tanto, Ras se considera ampliamente una diana oncológica de excepcional importancia.

[0004] En consecuencia, existe una necesidad imperiosa de tratamientos para los tipos de cáncer mediados por el mutante G12D de KRas.

## BREVE SUMARIO

[0005] En el presente documento se proporcionan soluciones a los problemas anteriores y otros problemas en la técnica.

[0006] En un primer aspecto en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento.

[0007] En un segundo aspecto en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (IId) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento.

[0008] En otro aspecto en el presente documento se proporciona un compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se establece en la Tabla 1.

[0009] En otro aspecto en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento.

[0010] En otro aspecto en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar un tipo de cáncer que comprende una mutación KRas, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que tiene dicho cáncer, un compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento.

[0011] En otro aspecto en el presente documento se proporciona un procedimiento para regular la actividad de una proteína KRas mutante, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar la proteína mutante con un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento.

[0012] En otro aspecto en el presente documento se proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación de una población celular, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la población celular con un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento.

[0013] En otro aspecto en el presente documento se proporciona un procedimiento para inhibir la metástasis tumoral que comprende administrar a un individuo que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o

estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento a un sujeto que necesita del mismo.

En otro aspecto en el presente documento se proporciona un procedimiento para preparar una proteína KRas G12D mutante marcada, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar una proteína KRas G12D mutante con un compuesto marcado o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, como se describe en el presente documento para dar como resultado la proteína KRas G12D mutante marcada.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014] La figura 1 muestra el perfil farmacocinético de los compuestos 6, 7, 81 y 194, y el compuesto comparativo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

***Definiciones***

[0015] En el presente documento se divulgan compuestos 6-aza tetracíclico de oxazepina como se describe en el presente documento o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo y composiciones farmacéuticas del mismo que, en determinados modos de realización, son inhibidores o moduladores de KRas mutante. En determinados casos, dichos compuestos y composiciones son inhibidores o moduladores de KRas G12D mutante como se proporciona en el presente documento. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para tratar enfermedades y trastornos mediados por KRas mutante, que incluye las mutaciones $KRas^{G12D}$.

[0016] Mientras la divulgación en el presente documento proporciona modos de realización enumerados, se entiende que estos no limitan los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento a aquellos modos de realización. Por el contrario, la divulgación abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación como se define en las reivindicaciones.

[0017] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entienden

comúnmente los expertos en la técnica. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. La nomenclatura usada en esta solicitud se basa en la nomenclatura sistemática IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

[0018] Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la comprensión de determinados términos que se usan con frecuencia en el presente documento y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

[0019] Los términos “halógeno” y “halo” se usan de manera intercambiable y se refiere a F, Cl, Br o I. Adicionalmente, los términos tales como “haloalquilo” pretenden incluir monohaloalquilo, polihaloalquilo y perhaloalquilo.

[0020] El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada**.** En un ejemplo, el radical alquilo es de uno a dieciocho átomos de carbono ($C_{1-18}$). En otros ejemplos, el radical alquilo es $C_{1-12}$, $C_{1-10}$, $C_{1-8}$, $C_{1-6}$, $C_{1-5}$, $C_{1-4}$ o $C_{1-3}$. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, $–CH_3$), etilo (Et, $–CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $–CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $–CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $–CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $–CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $–C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($–CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($–CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($–CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($–CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($–CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($–CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($–CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($–CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($–CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($–C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($–CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($–C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($–CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo y 1-octilo.

[0021] El término “oxo” se refiere a =O.

[0022] El término "alcoxi" se refiere a alquilo –O-.

[0023] Los términos “ciano” o “nitrilo” se refieren a –C≡N o –CN.

[0024] El término “haloalcoxi” se refiere a haloalquilo –O–.

[0025] Los términos "hidroxi" e “hidroxilo” se refieren a –OH.

[0026] El término “alquilideno” se refiere al radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene la fórmula =CR’R”, donde R’ y R" pueden ser iguales o diferentes. En un ejemplo, un radical alquilideno es de 1 a 6 carbonos ($C_{1-6}$).

En otro ejemplo, el radical alquilideno es $C_{1-3}$, $C_{1-2}$ o $C_1$. Los alquilidenos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilideno (=$CH_2$), etilideno (=$CHCH_3$) y propilideno (=CH-$CH_2$-$CH_3$).

[0027] El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, alternativamente, orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alquenilo es de dos a dieciocho átomos de carbono ($C_{2-18}$). En otros ejemplos, el radical alquenilo es $C_{2-12}$, $C_{2-10}$, $C_{2-8}$, $C_{2-6}$ o $C_{2-3}$. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo o vinilo (–CH=$CH_2$), prop-1-enilo (–CH=$CHCH_3$), prop-2-enilo (–$CH_2$CH=$CH_2$), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

[0028] El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono. En un ejemplo, el radical alquinilo es de dos a dieciocho átomos de carbono ($C_{2-18}$). En otros ejemplos, el radical alquinilo es $C_{2-12}$, $C_{2-10}$, $C_{2-8}$, $C_{2-6}$ o $C_{2-3}$. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo (–CºCH), prop-1-inilo (–CºC$CH_3$), prop-2-inilo (propargilo, –$CH_2$CºCH), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

[0029] El término "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano de origen. En un ejemplo, el grupo alquileno divalente es de uno a dieciocho átomos de carbono ($C_{1-18}$). En otros ejemplos, el grupo alquileno divalente es $C_{1-12}$, $C_{1-10}$, $C_{1-8}$, $C_{1-6}$, $C_{1-5}$, $C_{1-4}$ o $C_{1-3}$. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen metileno (–$CH_2$–), 1,1-etil (–CH($CH_3$)–), (1,2-etil (–$CH_2CH_2$–), 1,1-propil (–CH($CH_2CH_3$)–), 2,2-propil (–C($CH_3$)$_2$–), 1,2-propil (–CH($CH_3$) $CH_2$–), 1,3-propil (–$CH_2CH_2CH_2$–), 1,1-dimetilet-1,2-il (–C($CH_3$)$_2CH_2$–), 1,4-butil (–$CH_2CH_2CH_2CH_2$–) y similares.

[0030] El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo de anillos de hidrocarburo saturado. El cicloalquilo abarca sistemas de anillo saturado, mono-, bi-, tricíclico, espiro y en puente. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo es de 3 a 12 átomos de carbono ($C_{3-12}$). En otros ejemplos, el cicloalquilo es $C_{3-4}$, $C_{3-5}$, $C_{3-7}$, $C_{3-8}$, $C_{3-10}$ o $C_{5-10}$. En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como un monociclo, es $C_{3-4}$, $C_{3-8}$, $C_{3-6}$ o $C_{5-6}$. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un biciclo, es $C_7$-$C_{12}$. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un sistema espiro, es $C_{5-12}$. Los ejemplos de cicloalquilo

monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Las disposiciones ejemplares de cicloalquilos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos del anillo incluyen, pero no se limitan a, [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] sistemas de anillos. Los cicloalquilos bicíclicos en puente ejemplares, incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de espirocicloalquilo incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano.

[0031] Los términos "grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo" o "heterociclo" se usan de manera intercambiable y se refieren a cualquier sistema de anillos no aromático, saturado, parcialmente saturado o insaturado mono-, bi-, tricíclico, espiro o en puente, que tiene de 3 a 20 átomos del anillo, donde los átomos del anillo son carbono, y al menos un átomo en el anillo o sistema de anillos es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. Si cualquier átomo del anillo de un sistema cíclico es un heteroátomo, ese sistema es un heterociclo, independientemente del punto de unión del sistema cíclico al resto de la molécula. En un ejemplo, heterociclilo incluye de 3-10 átomos del anillo (“miembros”) e incluye sistemas de anillos monociclos, biciclos, triciclos, espiro y en puente, en el que los átomos del anillo son carbono, donde al menos un átomo en el anillo o sistema de anillos es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otros ejemplos, heterociclilo incluye de 4-10 o de 5-10 átomos del anillo. En un ejemplo, heterociclilo incluye de 1 a 4 heteroátomos. En un ejemplo, heterociclilo incluye de 1 a 3 heteroátomos. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 3 a 7 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 4 a 6 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 3 miembros. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 4 miembros. En otro ejemplo, heterociclilo incluye monociclos de 5-6 miembros. En algunos modos de realización, un heterocicloalquilo incluye al menos un nitrógeno. En un ejemplo, el grupo heterociclilo incluye de 0 a 3 dobles enlaces. Cualquier heteroátomo de nitrógeno o azufre puede oxidarse opcionalmente (por ejemplo, NO, SO, $SO_2$), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente (por ejemplo, $[NR_4]^+Cl^-$, $[NR_4]^+OH^-$). Los heterociclos de ejemplo son oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo,

dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, hexahidrotiopiranilo, hexahidropirimidinilo, oxazinanilo, tiazinanilo, tioxanilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, oxazepanilo, diazepanilo, 1,4-diazepanilo, diazepinilo, tiazepinilo, tiazepanilo, tetrahidrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxoisotiazolidinonilo, 1,1-dioxoisotiazolilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo, 4,5,6,7-tetrahidro[2H]indazolilo, tetrahidrobenzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]imidazolilo, tiazinilo, oxazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, tiapiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, pirimidin-2,4-dionilo, piperazinonilo, piperazindionilo, pirazolidinilimidazolinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 2-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 8-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, azaespiro[3.5]nonanilo, azaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decan-2-onilo, azaespiro[5.5]undecanilo, tetrahidroindolilo, octahidroindolilo, tetrahidroisoindolilo, tetrahidroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo.

[0032] En modos de realización particulares, un grupo heterociclilo o un grupo heteroarilo se une a un átomo de carbono del grupo heterociclilo o del grupo heteroarilo. A modo de ejemplo, los grupos heterociclilo unidos al carbono incluyen disposiciones de unión en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de un anillo de pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de un anillo de pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un anillo de furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un anillo de oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un anillo de isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de un anillo de aziridina, posición 2, 3 o 4 de un anillo de azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de isoquinolina.

[0033] En determinados modos de realización, el grupo heterociclilo o el grupo heteroarilo se une a N. A modo de ejemplo, los grupos heterociclilo o heteroarilo unidos a nitrógeno incluyen disposiciones de unión en la posición 1 de aziridina,

azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol o β-carbolina.

[0034] “Fusionado” se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que comparte uno o más átomos (por ejemplo, átomos de carbono o nitrógeno) con una estructura de anillo existente en los compuestos descritos en el presente documento.

[0035] El término “acilo” se refiere a un carbonilo que contiene un sustituyente representado por la fórmula –C(=O)-R en el que R es un sustituyente tal como hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son como se definen en el presente documento. Los grupos acilo incluyen alcanoílo (por ejemplo, acetilo), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroaroilo (por ejemplo, piridinoilo).

[0036] El término "haloalquilo" se refiere a una cadena alquilo en la que uno o más hidrógenos se han reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de haloalquilos son trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo. Un haloalquilo sustituido se refiere a un haloalquilo que tiene un resto distinto a un halógeno. Un haloalquilo no sustituido se refiere a un haloalquilo sustituido con un resto distinto a hidrógeno o halógeno como se describe en el presente documento.

[0037] Como se usa en el presente documento, una línea ondulada “  ” que cruza un enlace en una estructura química indica el punto de unión del átomo al cual el enlace ondulado se conecta en la estructura química al resto de una molécula o al resto de un fragmento de una molécula.

[0038] En determinados modos de realización, los grupos divalentes se describen genéricamente sin configuraciones de unión específicas. Se entiende que la descripción genérica pretende incluir ambas configuraciones de unión, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, en el grupo $R^1$–$R^2$–$R^3$, si el grupo $R^2$ se describe como –$CH_2C(O)$–, se entiende que este grupo puede unirse tanto como $R^1$–$CH_2C(O)$–$R^3$ y como $R^1$–$C(O)CH_2$–$R^3$, a menos que se especifique de otro modo.

[0039] El término “aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a entidades y composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inesperada cuando se las administra a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según sea adecuado.

[0040] Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de una sal, tal como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las “sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico” incluyen tanto sales de adición ácidas como básicas. La “sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no se forman biológicamente o de otro modo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos que se pueden seleccionar de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicíclico y similares.

[0041] El término “sales de adición básica aceptables desde el punto de vista farmacéutico” incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales de adición básica particulares son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sales de aminas primarias, secundarias y *terc*iarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases no tóxicas orgánicas particulares incluyen isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

[0042] En algunos modos de realización, una sal se selecciona de un clorhidrato, bromohidrato, trifluoracetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, palmitato, L-lactato, D-lactato,

aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, furoato (por ejemplo, 2-furoato o 3-furoato), napadisilato (naftalen-1,5-disulfonato o naftalen-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etan-1,2-disulfonato o etan-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isotionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitileneoosulfonato, 2-naftalenesulfonato, 2,5-diclorobencenesulfonato, D-mandelato, L-mandelato, cinamato, benzoato, adipato, esilato, malonato, mesitilato (2-mesitileneoosulfonato), napsilato (2-naftalenesulfonato), camsilato (camfor-10-sulfonato, por ejemplo (1S)-(+)-10-sal de ácido camforsulfónico), glutamato, glutarato, hipurato (2-(benzoilamino)acetato), orotato, xilato (p-xilen-2-sulfonato), y pamoico (2,2'-dihidroxi-1,1'-dinafttilmetan-3,3'-dicarboxilato).

[0043] Una formulación “estéril” es aséptica o está libre de microorganismos vivos y sus esporas.

[0044] El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o los grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen diastereómeros, enantiómeros, atropisómeros, confórmeros y similares.

[0045] El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del componente de imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles en su componente de imagen especular.

[0046] El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía, tal como HPLC.

[0047] El término “enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares que no son superponibles entre sí.

[0048] El término “atropisómeros” se refiere a dos confórmeros resultantes de la rotación impedida alrededor de un único enlace donde la barrera de tensión estérica para la rotación puede ser lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de cada confórmero.

[0049] Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen, por lo general a, S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen,

S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, 1994. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Para describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o *R* y *S,* se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano mediante el compuesto, en donde (-) o 1 significa que el compuesto es levogiratorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrogiratorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos con la excepción de que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, que carecen de actividad óptica.

[0050] El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que pueden interconvertirse por medio de una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen in*terc*onversiones por medio de la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen in*terc*onversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

[0051] Algunos compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. Un "solvato" se refiere a una asociación o un complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. Determinados compuestos descritos en el presente documento pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas se contemplan en el presente documento. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

[0052] Los compuestos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento también abarcan compuestos marcados de manera isotópica que son idénticos a los descritos en el presente

documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica se contemplan en el presente documento y sus usos. Los isótopos ejemplares que pueden incorporarse a los compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{32}P$, $^{33}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{123}I$ y $^{125}I$. Determinados compuestos marcados de manera isotópica o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento (por ejemplo, aquellos marcados con $^{3}H$ y $^{14}C$) son útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuesto. Los isótopos titulados ($^{3}H$) y carbono-14 ($^{14}C$) son útiles por su sencilla preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, (es decir, $^{2}H$), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultante de una mayor estabilidad metabólica, (por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como $^{15}O$, $^{13}N$, $^{11}C$ y $^{18}F$ son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados de manera isotópica o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento se pueden preparar, por lo general, mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos divulgados en los ejemplos a continuación, en el presente documento, mediante la sustitución de un reactivo marcado de manera isotópica por un reactivo marcado de manera no isotópica.

[0053] Los compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. La síntesis de los compuestos puede emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de inicio o como intermediarios. Las mezclas de los compuestos diastereoméricos particulares se pueden separar o enriquecer en uno o más diastereómeros particulares, mediante procedimientos cromatográficos o de cristalización. De forma similar, las mezclas enantioméricas se pueden separar o

enriquecer de manera enantiomérica, usando las mismas técnicas u otras conocidas en la técnica. Cada uno de los átomos de nitrógeno o carbono asimétricos pueden estar en la configuración R o S y las dos configuraciones se contemplan en el presente documento.

[0054] En las estructuras mostradas en el presente documento, si la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, se contemplan y se incluyen todos los estereoisómeros. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una línea discontinua o cuña sólida que representa una configuración particular, a continuación, tal estereoisómero se especifica y se define de ese modo. A menos que se especifique de otro modo, si se usan cuñas sólidas o líneas discontinuas, se pretende una estereoquímica relativa.

[0055] Un “sujeto”, “individuo” o “paciente” es un vertebrado y se usan de manera intercambiable en el presente documento. En determinados modos de realización, el vertebrado es un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja (tales como vacas), animales de deporte, mascotas (tales como conejillos de Indias, gatos, perros, conejos y caballos), primates, ratones y ratas. En determinados modos de realización, el mamífero es un ser humano. En modos de realización que comprenden la administración de un compuesto a un paciente, el paciente típicamente necesita del mismo.

[0056] Los términos "inhibir" y "reducir" o cualquier variación de estos términos incluyen cualquier disminución mensurable o inhibición completa para alcanzar un resultado deseado. Por ejemplo, puede haber una disminución de aproximadamente, como máximo aproximadamente o al menos aproximadamente de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, o cualquier intervalo derivado de estos, de reducción de actividad en comparación con lo normal

[0057] El término "tratamiento" se refiere a la intervención clínica diseñada para alterar el curso natural del paciente o la célula en tratamiento durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la disminución de la velocidad de progresión de la enfermedad, mejora o alivio del estado de la enfermedad, y remisión o pronóstico mejorado. Por ejemplo, un paciente se "trata" con éxito si uno o más síntomas asociados a un cáncer descrito en el presente documento se mitigan o eliminan, incluyendo, pero no se limitan a, reducir la proliferación de (o destruir) células cancerosas, disminuir los síntomas resultantes de la enfermedad, incrementar la calidad de vida de aquellos que tienen la enfermedad, disminuir la dosis de otros

medicamentos requeridos para tratar la enfermedad y/o prolongar la supervivencia de pacientes.

[0058] El término "retrasar la progresión" de una enfermedad se refiere a aplazar, dilatar, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de un cáncer descrito en el presente documento. Este retraso puede ser de diversas duraciones, dependiendo de los antecedentes del cáncer y/o el paciente en tratamiento. Como es evidente para el experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, englobar la prevención, en el sentido de que el paciente no desarrolla cáncer o recidiva.

[0059] Una “enfermedad mediada por KRas mutante” y similares se refieren a una enfermedad descrita en el presente documento (por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento) que tiene síntomas o que requiere tratamiento como se establece en el presente documento que es/son asociados total o parcialmente a, un resultado de, una función de, o correlacionados de otro modo con la actividad de KRas mutante como se describe en el presente documento. En un modo de realización como tal, el KRas mutante es $KRas^{G12D}$.

[0060] Una “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” es al menos la cantidad mínima requerida para efectuar una mejora medible o evitable de un tipo de cáncer que se describe en el presente documento. Una cantidad eficaz en el presente documento puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del paciente, y la capacidad del agente para provocar una respuesta deseada en el paciente. Una cantidad eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del tratamiento se compensa mediante los efectos terapéuticamente beneficiosos. Los resultados deseados o beneficiosos incluyen resultados tales como eliminar o reducir el riesgo, disminuir la gravedad, retrasar el inicio de la enfermedad (que incluye síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermediarios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad), disminuir uno o más síntomas que derivan de la enfermedad, aumentar la calidad de vida de aquellos que tienen la enfermedad, disminuir la dosis de otros medicamentos requeridos para tratar la enfermedad, mejorar el efecto de otro medicamento, tal como mediante direccionamiento, retrasar la progresión de la enfermedad y/o prolongar la supervivencia. En algunos modos de realización, una cantidad eficaz del fármaco puede tener el efecto de reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar o detener) la infiltración de células cancerosas en

órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar o detener) la metástasis tumoral; inhibir (es decir, ralentizar o detener) el crecimiento tumoral; y/o aliviar uno o más de los síntomas asociados al trastorno. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones.

[0061] El término "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, engloban la administración de dos o más agentes a un animal, que incluye seres humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos (es decir, administración secuencial) en composiciones separadas o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

[0062] El término "prospecto" se refiere a las instrucciones que habitualmente se incluyen en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, el uso, la dosis, la administración, las contraindicaciones y/o las advertencias concernientes al uso de tales productos terapéuticos.

[0063] Los términos “antagonista” e “inhibidor” se usan de manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína, tal como una forma mutante de KRas. En consecuencia, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Si bien los antagonistas preferentes en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, también se incluyen específicamente dentro de esta definición los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana interactuando con otros miembros de la vía de transducción de señal de la cual la proteína diana es miembro. Una actividad biológica preferente inhibida mediante un antagonista se asocia al desarrollo, el crecimiento o la propagación de un tumor.

[0064] El término "agonista", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, ya sea mediante la inhibición de la actividad o la expresión de la proteína diana. En consecuencia, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Si bien los agonistas preferentes en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, también

se incluyen específicamente dentro de esta definición los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana interactuando con otros miembros de la vía de transducción de señal de la cual el polipéptido diana es miembro.

[0065] Los términos “cáncer” y “canceroso”, “neoplasia” y “tumor” y los términos relacionados se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente mediante crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, blastoma, sarcoma, seminoma, glioblastoma, melanoma, leucemia y neoplasias malignas mieloides o linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales) y cáncer de pulmón que incluye carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón. Otros cánceres incluyen carcinoma de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, leucemia de tricoleucocitos, cáncer de cavidad bucal, faringe (oral), labio, lengua, boca, glándulas salivales, esófago, laringe, hepatocelular, gástrico, estómago, gastrointestinal, intestino delgado, intestino grueso, páncreas, cervical, ovario, hígado, vejiga, hepatoma, mama, colon, rectal, colorrectal, genitourinario, pasaje biliar, tiroides, papilar, hepático, de endometrio, uterino, glándula salival, riñón o renal, próstata, testicular, de vulva, peritoneo, anal, de pene, óseo, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), sistema nervioso central, cerebro, cabeza y cuello, hodgkiniano y metástasis asociadas. Otros ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis, tal como mielofibrosis primaria y leucemia mielógena crónica (CML).

[0066] Un "agente quimioterápico" es un agente útil en el tratamiento de un trastorno determinado, por ejemplo, cáncer o trastornos inflamatorios. Los ejemplos de agentes quimioterápicos son conocidos en la técnica. Adicionalmente, los agentes quimioterápicos incluyen sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, ácidos o derivados de cualquier agente quimioterapéutico, así como combinaciones de dos o más de estos.

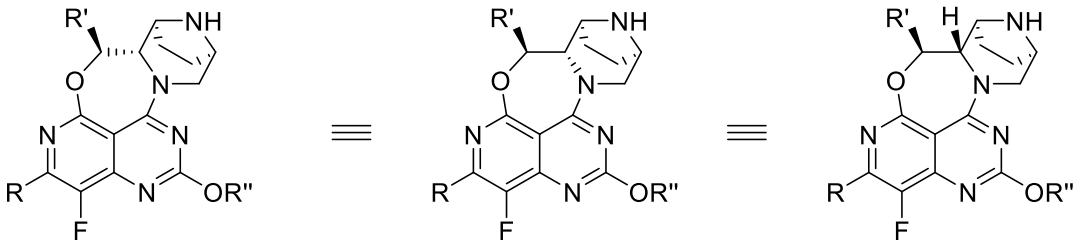
[0067] A menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos ejemplares que pueden

incorporarse a los compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como $^{2}H$, $^{3}H$, $^{11}C$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{13}N$, $^{15}N$, $^{15}O$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{32}P$, $^{33}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{123}I$ y $^{125}I$ respectivamente. Los compuestos marcados de manera isotópica (por ejemplo, los marcados con $^{3}H$ y $^{14}C$) pueden ser útiles en los ensayos de distribución de tejido de sustrato o compuesto. Los isótopos titulados (es decir, $^{3}H$) y del carbono-14 (es decir, $^{14}C$) pueden ser útiles por su sencilla preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, (es decir, $^{2}H$), puede producir algunas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, (por ejemplo, incremento de semivida *in vivo* o disminución de requisitos de dosificación). En algunos modos de realización, en compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritas en el presente documento, uno o más átomos de carbono se reemplazan por carbono enriquecido $^{13}C$- o $^{14}C$. Los isótopos emisores de positrones tales como $^{15}O$, $^{13}N$, $^{11}C$ y $^{18}F$ son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados de manera isotópica se pueden preparar, por lo general, mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos divulgados en los esquemas o en los ejemplos del presente documento, mediante la sustitución de un reactivo marcado de manera isotópica para un reactivo marcado de manera no isotópica.

[0068] Se contempla específicamente que cualquier limitación analizada con respecto a un modo de realización proporcionada en el presente documento puede aplicarse a cualquier otro modo de realización proporcionado en el presente documento. Asimismo, cualquier compuesto y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico del mismo descritos en el presente documento o composición descrita en el presente documento se puede usar en cualquier procedimiento proporcionado en el presente documento y cualquier procedimiento proporcionado en el presente documento se puede usar para producir o para utilizar cualquier compuesto y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico del mismo descritos en el presente documento o composición descrita en el presente documento.

[0069] En la presente solicitud, la expresión "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o procedimiento que se emplea para determinar el valor.

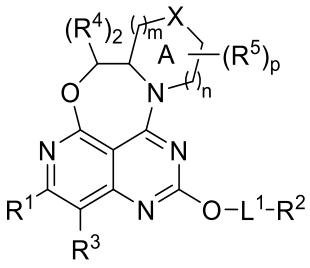
[0070] Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener estequiometría representada como sigue:



Se entiende que las tres representaciones estereoquímicas anteriores son equivalentes según se establece en el presente documento.

***Compuestos***

[0071] Se proporcionan en el presente documento compuestos que tienen la fórmula: Un compuesto de fórmula (I):



(I),

en el que

X es O o $NR^6$

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es naftilo sustituido o no sustituido con $R^7$, isoquinolinilo sustituido o no sustituido con $R^7$, indazolilo sustituido o no sustituido con $R^7$, indanilo sustituido o no sustituido con $R^7$, benzotiazolilo sustituido o no sustituido con $R^7$, fenilo sustituido con $R^{7A}$ o piridinilo sustituido con $R^{7A}$;

cada $R^7$ es independientemente halógeno, OH, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, alquinilo $C_{1-3}$ no sustituido, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, CN, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{7B}$, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido

$R^{7B}$ es CN, oxo o alquilo $C_{1-3}$;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;
$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no substituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido, o;
$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O
$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que
dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que
dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;
cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;
$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;
cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;
$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que
dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o
dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;
$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;
$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$
$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$ y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0072] Todavía adicionalmente, se proporciona en el presente documento en un modo de realización, un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es fenilo sustituido con $R^{7A}$ o piridinilo sustituido con $R^{7A}$;

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, $NH_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

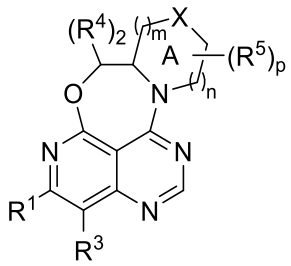
$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0073] En otro modo de realización, es un compuesto de formula (I-1):




(I-1),

en el que $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, X, m y n son como se describen en el presente documento.

[0074] En otro modo de realización cada $R^4$ es hidrógeno. En otro modo de realización, un $R^4$ es hidrógeno y un $R^4$ es metilo. En otro modo de realización, un $R^4$ es hidrógeno y un $R^4$ es $CF_3$.

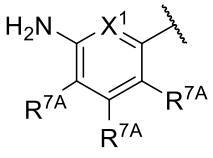
[0075] En un modo de realización, $R^1$ es naftilo sustituido o no sustituido con $R^7$, isoquinolinilo sustituido o no sustituido con $R^7$, indazolilo sustituido o no sustituido con $R^7$, indanilo sustituido o no sustituido con $R^7$, o benzotiazolilo sustituido o no sustituido con $R^7$. En un modo de realización, $R^1$ es naftilo sustituido o no sustituido con $R^7$, isoquinolinilo sustituido o no sustituido con $R^7$ o indazolilo sustituido o no sustituido con $R^7$. En otro modo de realización, $R^1$ es naftilo sustituido o no sustituido con $R^7$. En otro modo de realización, $R^1$ es isoquinolinilo sustituido o no sustituido con $R^7$. En otro modo de realización, $R^1$ es fenilo sustituido con $R^{7A}$, o piridinilo sustituido con $R^{7A}$. En un modo de realización, $R^1$ es naftilo sustituido con $R^7$. En un modo de realización de

este tipo, $R^1$ es isoquinolinilo sustituido con $R^7$ y cada $R^4$ es hidrógeno. En otro modo de realización, $R^1$ es naftilo sustituido con $R^7$, isoquinolinilo sustituido con $R^7$, indazolilo sustituido con $R^7$, indanilo sustituido con $R^7$, benzotiazolilo sustituido con $R^7$ o fenilo sustituido con $R^{7A}$. En dichos modos de realización, cada $R^4$ es hidrógeno o un $R^4$ es hidrógeno y un $R^4$ es metilo.

[0076] En un modo de realización, cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, CN, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{7B}$, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido. En otro modo de realización, cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, $NH_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En todavía otro modo de realización, al menos un $R^{7A}$ es $NH_2$. En un modo de realización de este tipo, donde al menos un $R^{7A}$ es NH2, al menos un otro $R^{7A}$ es alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o halógeno.

[0077] En un modo de realización, cada $R^7$ es independientemente halógeno, OH, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, alquinilo $C_{1-3}$ no sustituido, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En un modo de realización, cada $R^7$ es independientemente halógeno, OH, $NH_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o alquinilo $C_{1-3}$ no sustituido. En todavía otro modo de realización, al menos un $R^7$ es $NH_2$. En otro modo de realización, al menos un $R^7$ es OH.

[0078] En un modo de realización, $R^1$ es:




(E)

En el que $X^1$ es N o $CR^{7C}$.

[0079] En un modo de realización de este tipo, $X^1$ es N o CF y cada $R^{7A}$ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En un modo de realización de este tipo, $R^{7A}$ es independientemente hidrógeno, Cl, metilo, etilo o $CF_3$, donde no más de un $R^{7A}$ es hidrógeno. En un modo de realización, al menos un $R^{7A}$ es $NH_2$. En un modo de realización, cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, $NH_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En un modo de realización, un $R^{7A}$ es ciclopropilo. En un modo de realización de este tipo, un $R^{7A}$ es ciclopropilo y es *para* para el grupo amino. En dicho otro modo de realización, un $R^{7A}$ es ciclopropilo y es *meta* para el grupo amino. En un modo de realización, $X^1$ es N. En un modo de realización, $X^1$ es $CR^{7C}$. En un modo de realización, $R^{7C}$ es hidrógeno o halógeno.

[0080] En otro modo de realización en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

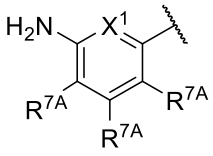
X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es de fórmula  (E), en el que $X^1$ es N o $CR^{7C}$ y $R^{7C}$ es hidrógeno o halógeno;

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, CN, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{7B}$, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

$R^{7B}$ es CN, oxo o alquilo $C_{1-3}$;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

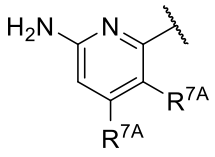
$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0081] En un modo de realización de este tipo, $X^1$ es N y $R^{7A}$ es hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En otro modo de realización de este tipo, al menos un $R^{7A}$ es haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido (por ejemplo, $CF_3$). Donde $X^1$ es N, en algunos modos de realización, $R^1$ comprende el resto de fórmula (E1);




(E1)

[0082] En otro modo de realización es un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

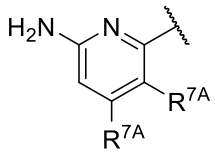
X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es de fórmula  (E1);

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, CN, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{7B}$, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

$R^{7B}$ es CN, oxo o alquilo $C_{1-3}$;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

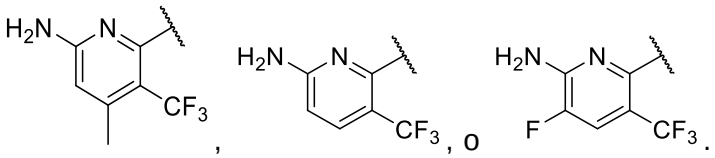
$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

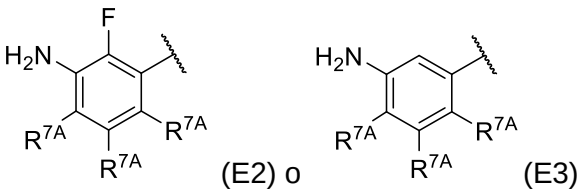
$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0083] En un modo de realización, donde $R^1$ comprende el resto de fórmula E1, cada $R^{7A}$ es independientemente hidrógeno, Cl, metilo, o $CF_3$. En otro modo de realización de este tipo, cada $R^{7A}$ es independientemente hidrógeno, metilo o $CF_3$.

[0084] En un modo de realización, donde $R^1$ es un resto de fórmula (E) y $X^1$ es N, $R^1$ es:



[0085] En otro modo de realización, $R^1$ comprende el resto de fórmula (E2);



en el que cada $R^{7A}$ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En un modo de realización de este tipo, no más de un $R^{7A}$ es hidrógeno. En otro modo de realización de este tipo, $R^{7A}$ no es hidrógeno. En un modo de realización de los restos (E2) y (3), al menos un $R^{7A}$ es halógeno. En un modo de realización de los restos (E2) y (E3), al menos un $R^{7A}$ es haloalquilo C1-3 no sustituido (por ejemplo, $CF_3$, $CHF_2$, $CF_2CF_3$, $CHCF_3$, o $CH_2CF_3$).

[0086] En otro modo de realización es un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

X es O o $NR^6$;

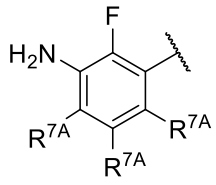
m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

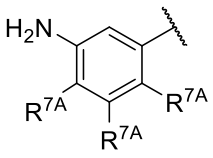
en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es (E2) o (E3)




(E2) o




(E3);

cada $R^{7A}$ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

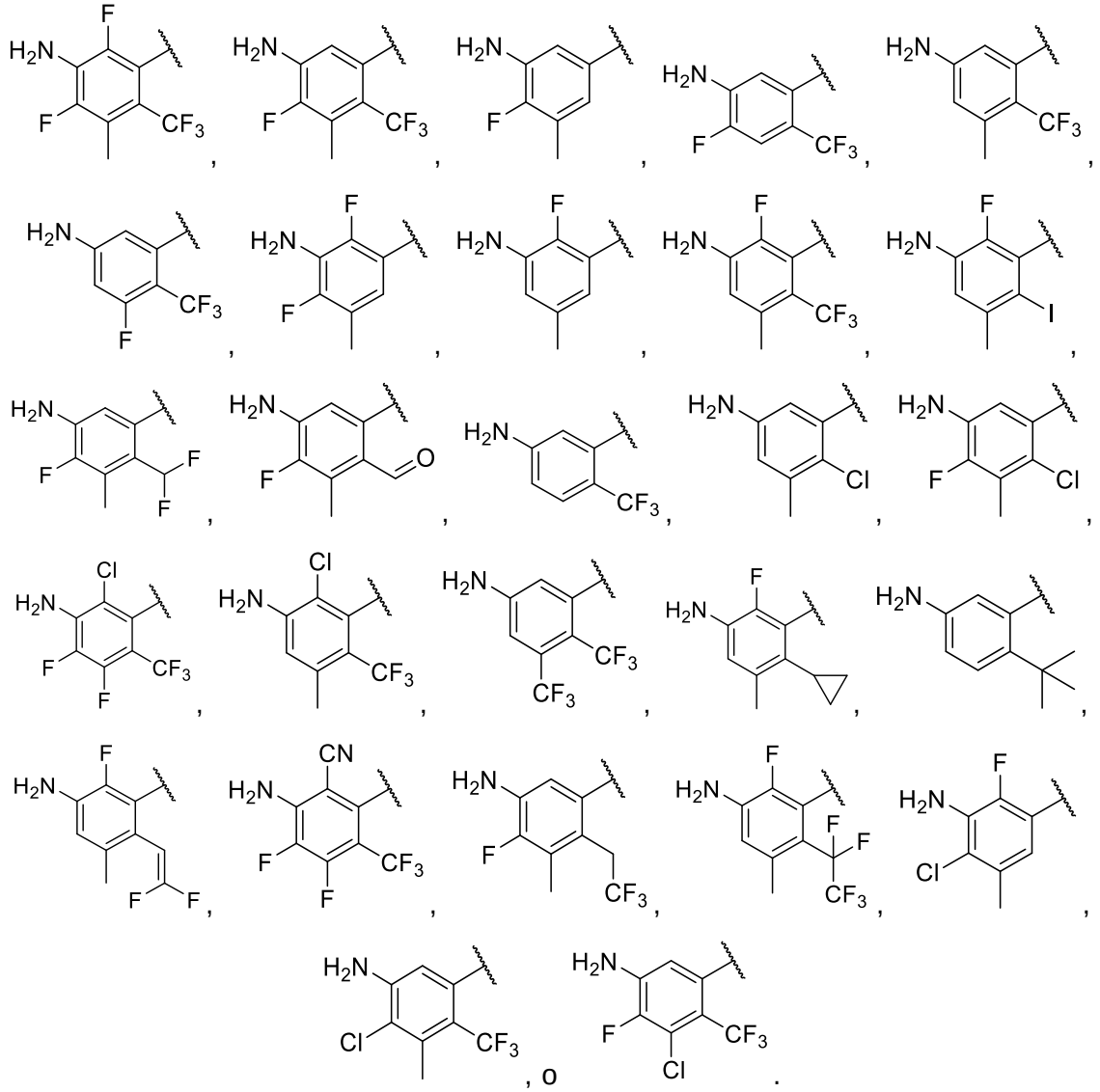
$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0087] En un modo de realización, $R^1$ es:



[0088] En otro modo de realización, es un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

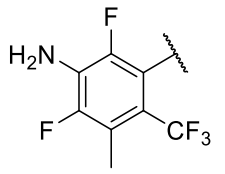
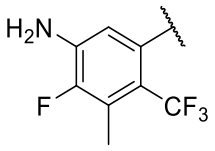
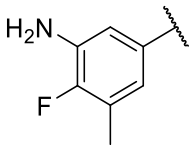
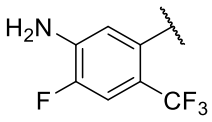
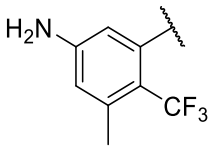
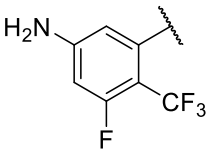
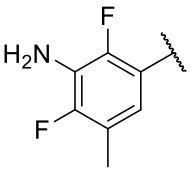
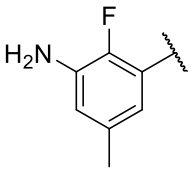
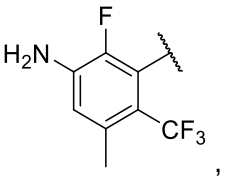
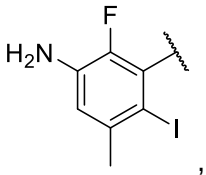
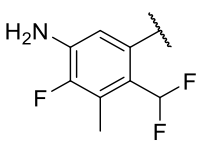
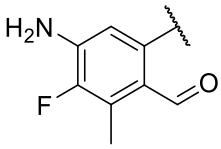
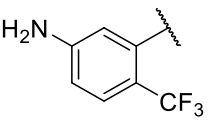
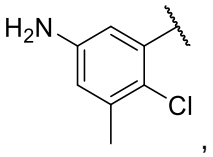
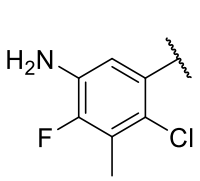
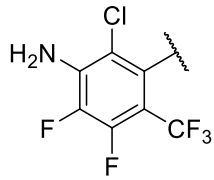
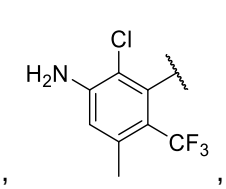
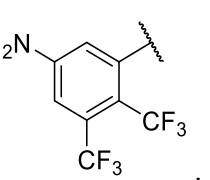
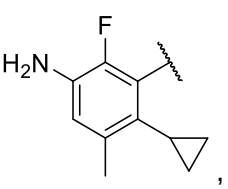
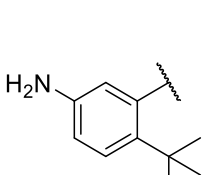
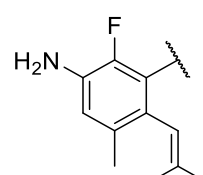
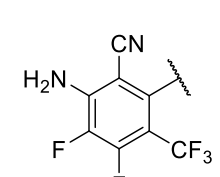
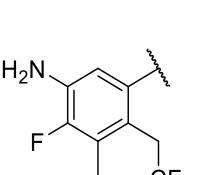
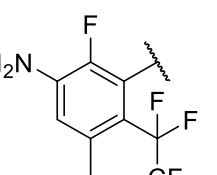
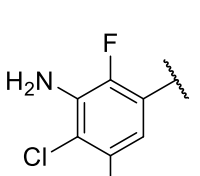
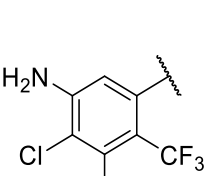
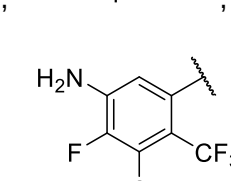
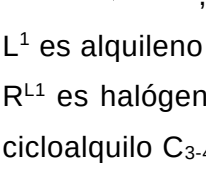
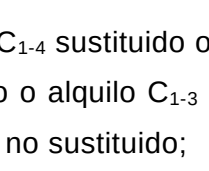
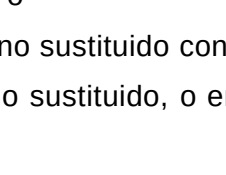
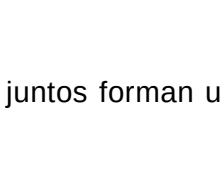
X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  , o  ;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

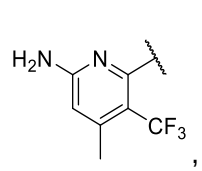
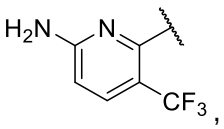
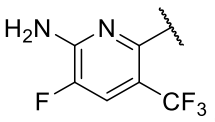
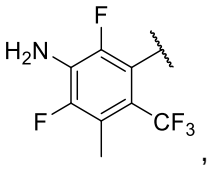
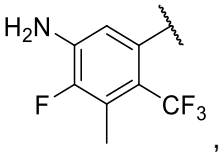
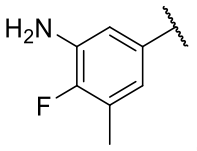
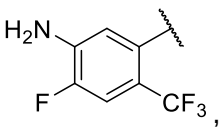
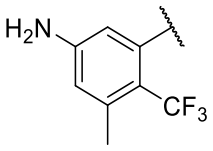
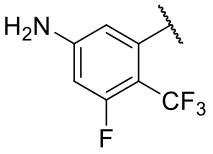
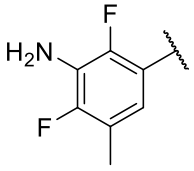
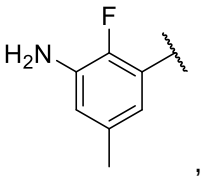
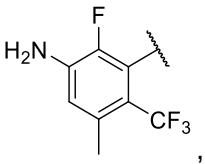
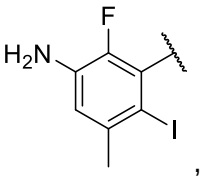
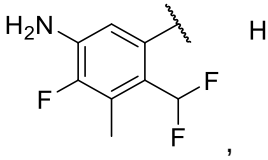
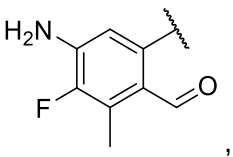
$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

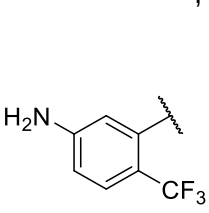
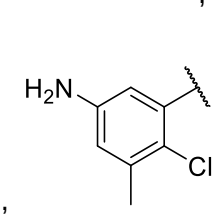
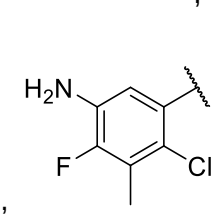
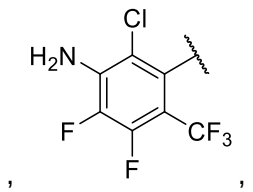
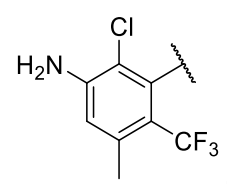
$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0089] En un modo de realización, $R^1$ es:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

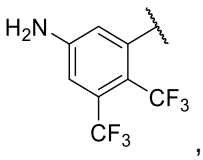
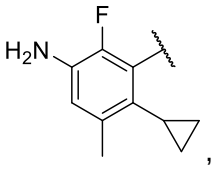
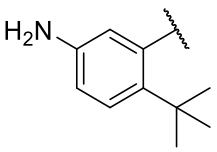
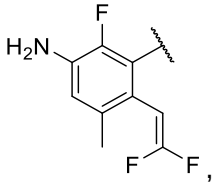
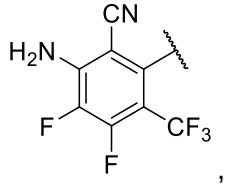
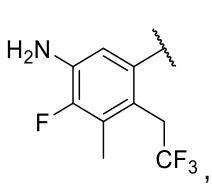
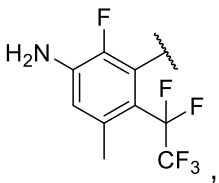
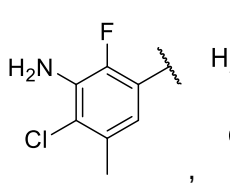
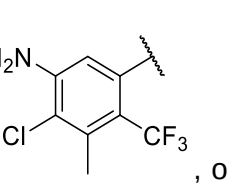
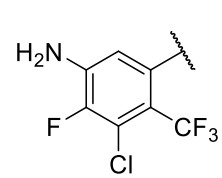

,

,

,

,

,

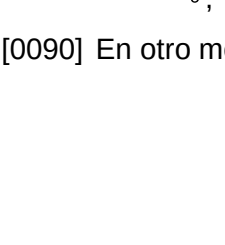
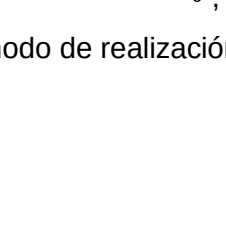
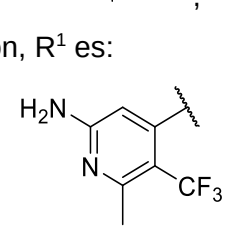
,

,

,

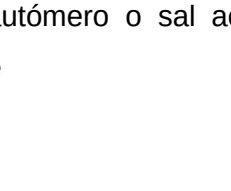
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

, o

.

[0090] En otro modo de realización, $R^1$ es:


.

[0091] En otro modo de realización es un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

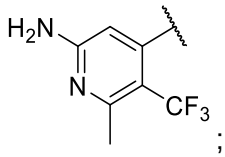
X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es  ;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

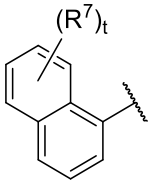
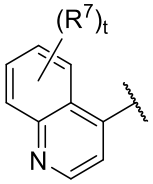
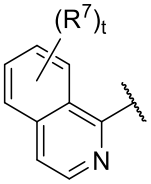
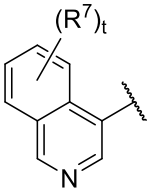
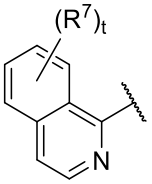
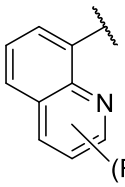
$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

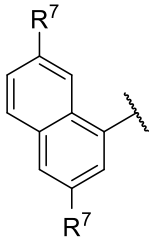
$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0092] En otro modo de realización, $R^1$ es:


(F),

(F1),

(F2),

(F3),

(F4), o

(F5), o un estereoisómero del mismo, en el que t es 0, 1, 2, o 3. En un modo de realización, t es 1 o 2. En otro modo de realización, t es 3. En un modo de realización de los compuestos descritos en el presente documento, $R^1$ no es una fórmula de F, F1, F2, F3, F4, o F5 y es un anillo monocíclico.

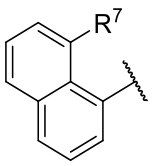
[0093] En otro modo de realización, $R^1$ es un resto de fórmula (F), (F1), (F2), o (F3), en el que t es 0, 1, 2, o 3. En un modo de realización, t es 1 o 2. En otro modo de realización, t es 3.

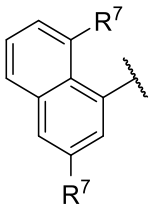
[0094] En un modo de realización, $R^1$ es:

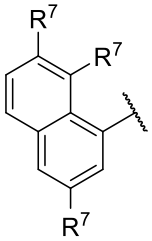

,

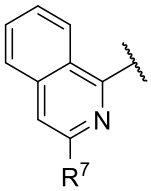
o un estereoisómero del mismo, en el que $R^7$ es como se describe en el presente documento.

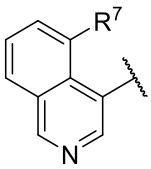
[0095] En otro modo de realización, $R^1$ es:



, 

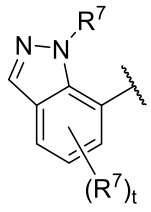
, 

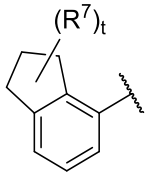
, 

, o 

, o un estereoisómero del mismo.

[0096] En otro modo de realización, $R^1$ es:



o 

, o un estereoisómero del mismo,

en el que t es 0, 1, 2 o 3. En un modo de realización, t es 1 o 2. En un modo de realización, $R^7$ es halógeno, $NH_2$, OH, alquilo $C_{1-3}$ o alquinilo $C_{2-3}$.

[0097] En un modo de realización de los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento, $R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituidos o no sustituidos con $R^9$que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N u O. En otro modo de realización de los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento, $R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituidos o no sustituidos con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos de nitrógeno. En otro modo de realización, $R^2$ es heterociclo de 5-8 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende al menos un heteroátomo de nitrógeno.

[0098] En un modo de realización, cada $R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$. En un modo de realización, cada $R^9$ es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OCF_3$, $OCHF_2$, u $OCH_2F$. En otro modo de realización de este tipo, cada $R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido o alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$. En todavía otro modo de realización, cada $R^9$ es

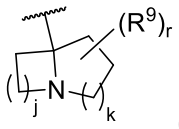
independientemente alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, o alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$. En otro modo de realización, cada $R^9$ es independientemente halógeno, cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$.

[0099] En otro modo de realización, dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno. En un modo de realización de este tipo, dos $R^9$ juntos forman un resto ciclopropilo no sustituido. En otro modo de realización, dos $R^9$ juntos forman un oxetanilo o azetidinilo no sustituido.

[0100] En otro modo de realización, dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos. En un modo de realización, el puente comprende un átomo de carbono. En otro modo de realización de este tipo, el puente comprende 2 átomos de carbono.

[0101] En un modo de realización, $R^9$ es halógeno o alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$.

[0102] En un modo de realización, $R^2$ es



(A),

o un estereoisómero del mismo, en el que,

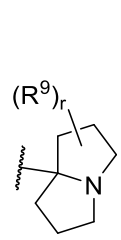
$R^9$ es halógeno o alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$

r es un número entero de 0-12;

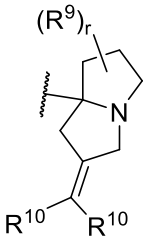
j es 1, 2 o 3; y

k es 1 o 2.

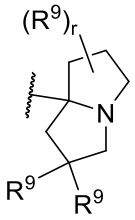
[0103] En un modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula:



(A-1),



(A-2), o



(A-3),

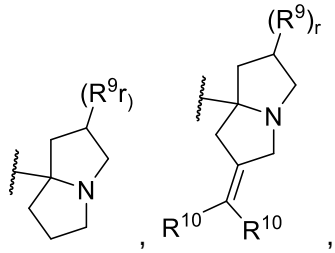
o un estereoisómero del mismo, en el que

$R^9$ es independientemente halógeno o alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno o halógeno; y

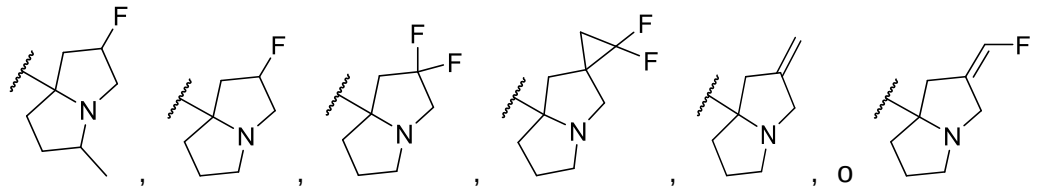
r es 1 o 2.

[0104] En un modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula:



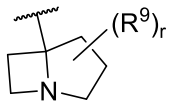

, o un estereoisómero de los mismos.

[0105] En un modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula:




, o un estereoisómero de los mismos.

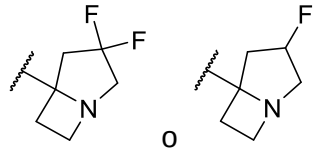
[0106] En un modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula:




(A-4),

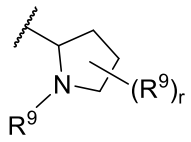
o un estereoisómero del mismo, en el que $R^9$ y r son como se describe en el presente documento. En un modo de realización de este tipo, r es 1 o 2. En un modo de realización, cada $R^9$ es independientemente halógeno o alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$.

[0107] En un modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula:




, o un estereoisómero de los mismos.

[0108] En otro modo de realización, $R^2$ es



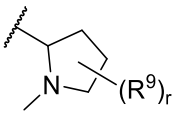

(B),

o un estereoisómero del mismo, en el que

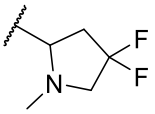
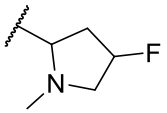
$R^9$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido; y

r es 1 o 2.

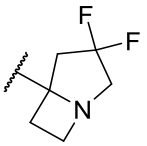
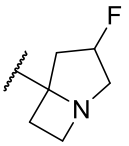
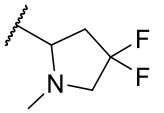
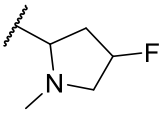
[0109] En otro modo de realización, $R^2$ es


, o un estereoisómero del mismo.

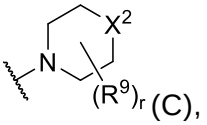
[0110] En otro modo de realización, $R^2$ es


o

, o un estereoisómero de los mismos.

[0111] En todavía otro modo de realización, $R^2$ es

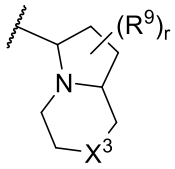
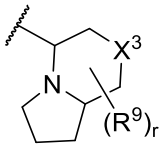

,

,

o

, o un estereoisómero de los mismos.

[0112] En otro modo de realización, $R^2$ es


(C),

o un estereoisómero del mismo, en el presente documento $X^2$ es $CR^9$ u O. En un modo de realización, $X^2$ es O. En un modo de realización de este tipo, $X^2$ es O y r es 0.

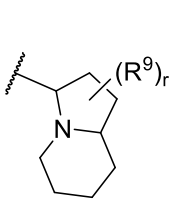
[0113] En otro modo de realización, $R^2$ es

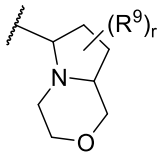

(D) o

(D1),

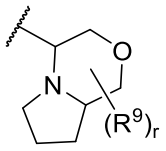
o un estereoisómero del mismo, en el que $X^3$ es $CR^9$, $NR^9$ u O.

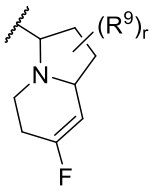
[0114] En un modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula (D), donde $X^3$ es $CR^9$, en el que $R^9$ es como se describe en el presente documento. En un modo de realización de este tipo, $X^3$ es $CH_2$ o $CF_2$. En otro modo de realización de este tipo, $R^2$ es un resto de fórmula (D) o (D1) y $X^3$ es O. En un modo de realización $R^2$ es un resto de fórmula (D), $X^3$ es O y $R^9$ es alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o halógeno. En otro modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula (D), $X^3$ es $NR^9$, y $R^9$ es oxo o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido.

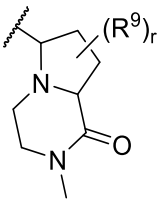
[0115] En un modo de realización, $R^2$ es

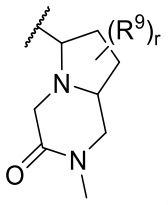


,


,


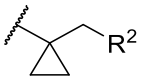
,


,


, o


,
o un estereoisómero del mismo. En un modo de realización, r es 0 o 1.

[0116] En un modo de realización, $L^1$ es metileno. En un modo de realización, $R^2$ es como se describe en el presente documento y $L^1$ es metileno. En otro modo de realización, $L^1$ es alquileno $C_{2-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$. En un modo de realización de este tipo, $L^1$ es alquileno $C_{2-3}$ no sustituido. En otro modo de realización de este tipo, $L^1$ es alquileno $C_{2-3}$ sustituido con $R^{L1}$, donde dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido. En un modo de realización de este tipo, $L^1$ tiene la fórmula:



.

[0117] En un modo de realización de los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento, $R^3$ es halógeno. En otro modo de realización, $R^3$ es -CN.

[0118] En un modo de realización de los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento, $R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En un modo de realización de este tipo, cada $R^5$ es independientemente alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido. En algunos modos de realización, p es 0 o 1.

[0119] En otro modo de realización, dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N. En un modo de realización de este tipo, dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos. En un modo de realización de este tipo, el puente comprende 1 o 2 átomos de carbono. En otro modo de realización de este tipo, el puente comprende 1 átomo de carbono. En otro modo de realización de este tipo, el puente comprende 2 átomos de carbono.

[0120] En un modo de realización, dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$. En un modo

de realización, el puente comprende un heteroátomo de O. En otro modo de realización, el puente comprende $NR^{11}$, donde $R^{11}$ es hidrógeno o metilo.

[0121] En algunos modos de realización, el anillo A es un anillo de 6 miembros (es decir, donde m y n ambos son 1). En un modo de realización, el anillo A es un anillo de 7 miembros, donde m es 2 y n es 1. En otro modo de realización, el anillo A es un anillo de 7 miembros, donde m es 1 y n es 2. En un modo de realización, X es $NR^6$, donde $R^6$ es como se describe en el presente documento.

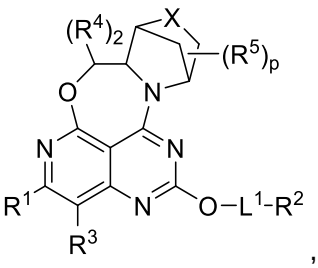
[0122] En un modo de realización, $R^6$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$. En un modo de realización, $R^6$ es alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$. En un modo de realización, $R^6$ es hidrógeno. En un modo de realización, $R^6$ es metilo.

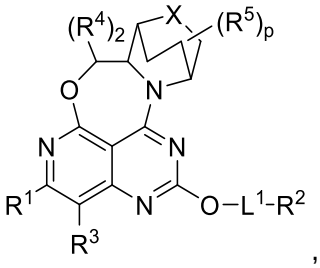
[0123] En algunos modos de realización, $R^6$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R_{6A}$ o alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R_{6A}$.

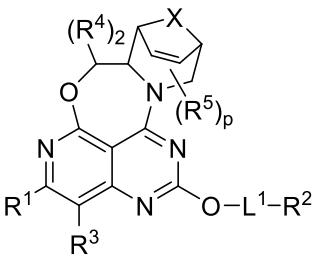
[0124] En modos de realización de este tipo, $R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$. En otro modo de realización de este tipo, $R^{6A}$ es halógeno, CN, OH, OMe, OEt, $OCF_3$, $SO_2Me$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o heterociclo de 4 miembros.

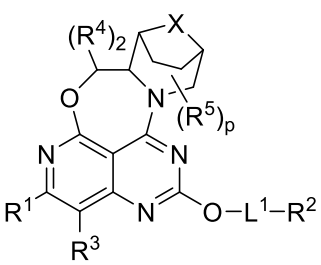
[0125] En un modo de realización, cada $R^{6B}$ es independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$. En un modo de realización de este tipo, $R^{6B}$ es independientemente alquilo $C_{1-3}$.

[0126] En el presente documento se proporcionan adicionalmente compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento que tienen la fórmula:



,


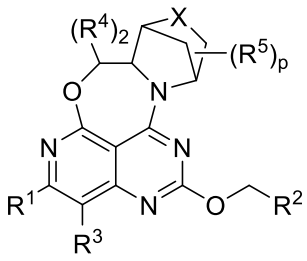
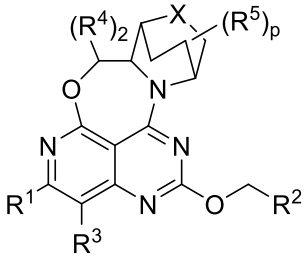
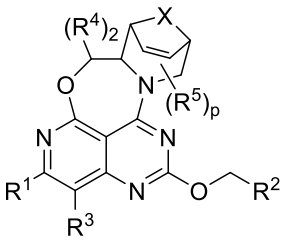
,


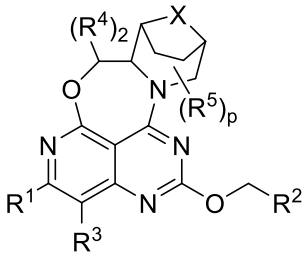
, o


,

o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos, en el que $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, X, $L^1$ y p son como se describen en el presente documento.

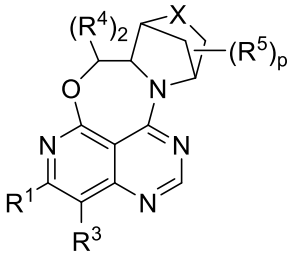
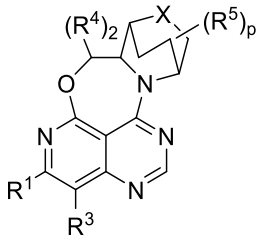
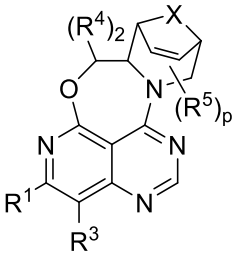
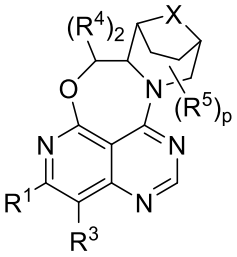
[0127] En el presente documento se proporcionan adicionalmente compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento que tienen la fórmula:


(IIa),

(IIb),

(IIc)


o (IId),

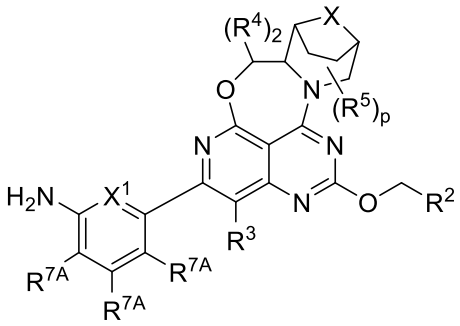
o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos, en el que $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, X y p son como se describen en el presente documento.

[0128] En el presente documento se proporcionan adicionalmente compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento que tienen la fórmula:


,

,

, o

,

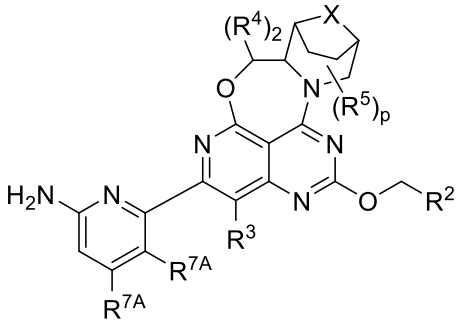
o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos, en el que $R^1$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, X y p son como se describen en el presente documento.

[0129] En un modo de realización, el compuesto de fórmula (IId) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, comprende la fórmula (IId-1),



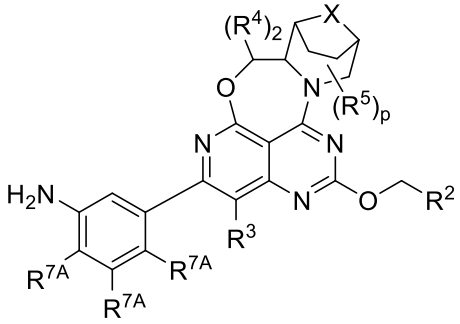
en el que $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{7A}$, X, $X^1$ y p son como se describen en el presente documento.

[0130] En un modo de realización, el compuesto de fórmula (IId) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, comprende la fórmula (IId-2),



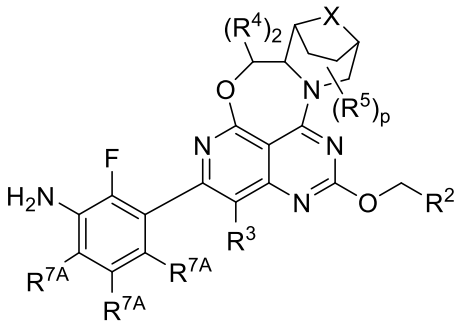
en donde $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{7A}$, X y p son como se describen en el presente documento.

[0131] En un modo de realización, el compuesto de fórmula (IId) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, comprende la fórmula (IId-3),



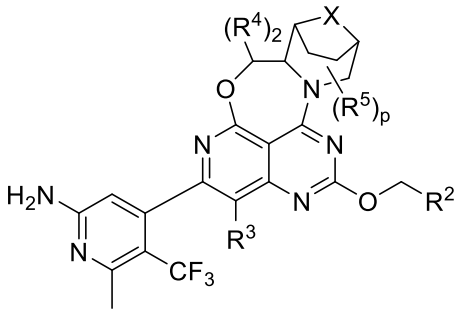
en donde $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{7A}$, X y p son como se describen en el presente documento.

[0132] En un modo de realización, el compuesto de fórmula (IId) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, comprende la fórmula (IId-4),



en donde $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^{7A}$, X y p son como se describen en el presente documento.

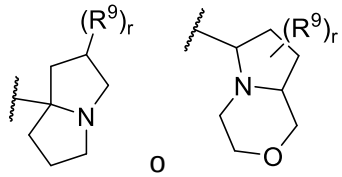
[0133] En un modo de realización, el compuesto de fórmula (IId) o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, comprende la fórmula (IId-5),



en donde $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, X y p son como se definen en el presente documento

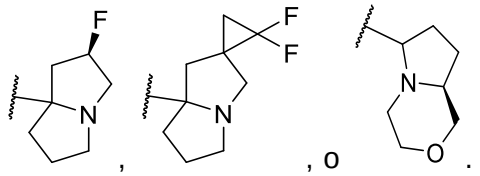
[0134] En un modo de realización, X es NH o $N(CH_3)$. En un modo de realización, $R^1$ es un resto de fórmula para (E), (E1), (E2), (E3), (F), (F1), (F2), (F3), (F4), o (F5) como se describe en el presente documento. En un modo de realización, $R^2$ es un resto de fórmula (A), (A-1), (A-2), (A-3), (A-4), (B), (C), (D), o (D1) como se describe en el presente documento.

[0135] En un modo de realización de los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento de fórmula (IIa), (IIb), (IIc), o (IId), $R^2$ comprende un resto de fórmula:

 o , o un estereoisómero de los mismos. En un modo de realización de este tipo, el compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento comprende la fórmula (IId) como se describe en el presente documento. En otro modo de realización de este tipo, el compuesto,

estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento comprende la fórmula (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), o (IId-5) como se describe en el presente documento.

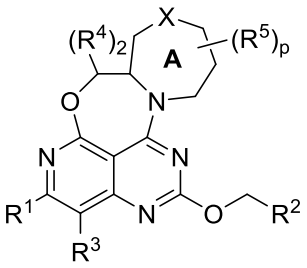
[0136] En un modo de realización de este tipo, los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos el presente documento de fórmula (IIa), (IIb), (IIc), o (IId), $R^2$ comprende un resto de fórmula:



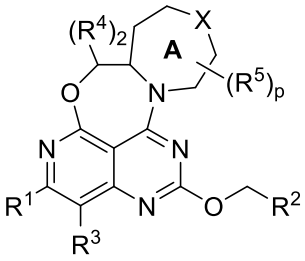

, , o .

[0137] En un modo de realización de este tipo, el compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento comprende la fórmula (IId) como se describe en el presente documento. En otro modo de realización de este tipo, el compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento comprende la fórmula (IId-1), (IId-2), (IId-3), (IId-4), o (IId-5) como se describe en el presente documento.

[0138] En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento tiene la fórmula:



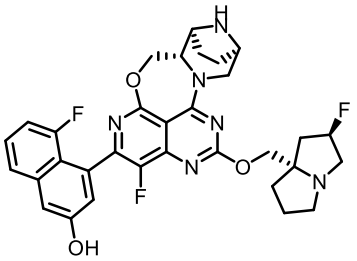
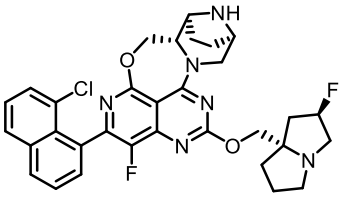
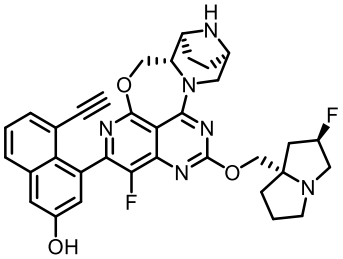
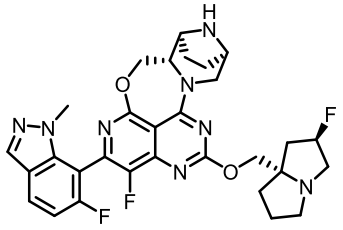

(IIIa) o

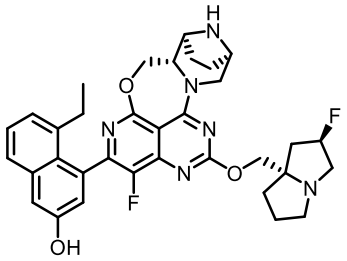
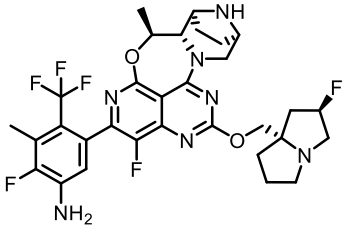
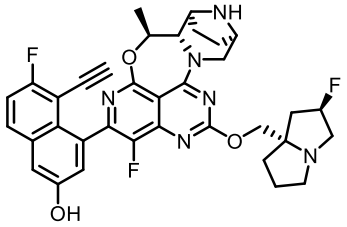
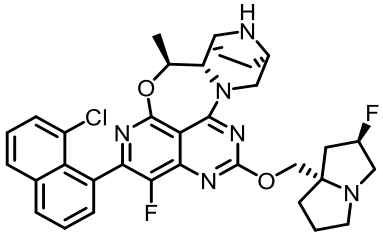


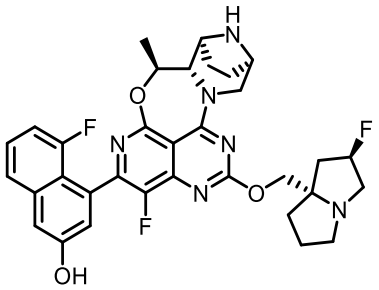
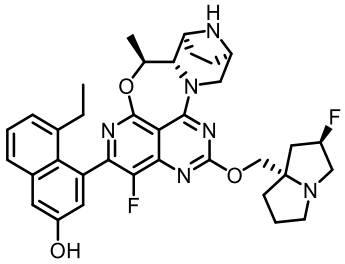
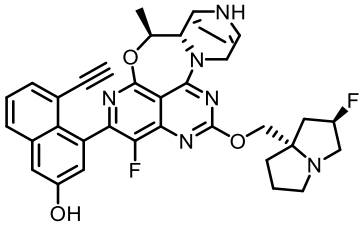
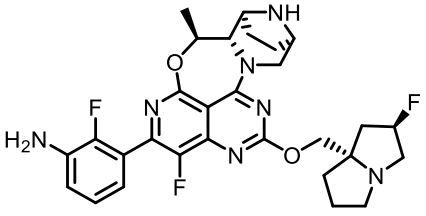

(IIIb),

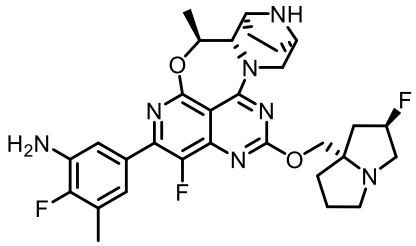
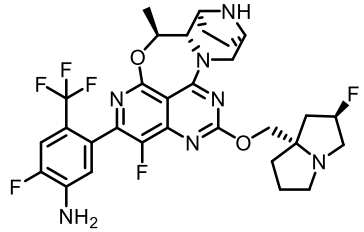
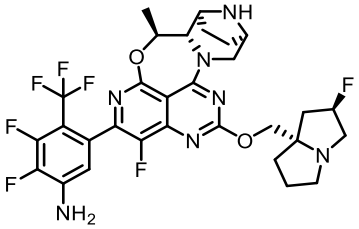
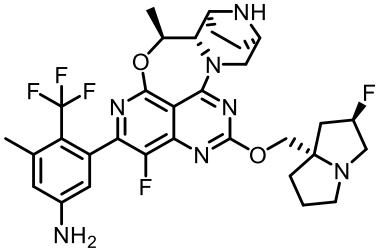
o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos, en el que $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, X y p son como se describen en el presente documento. En un modo de realización de este tipo, X es $NR^6$, donde $R^6$ es hidrógeno o alquilo $C_{1\text{-}3}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$.

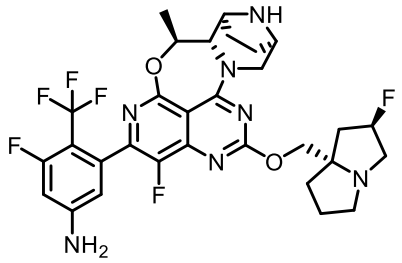
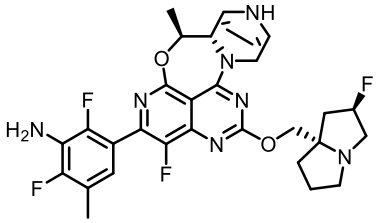
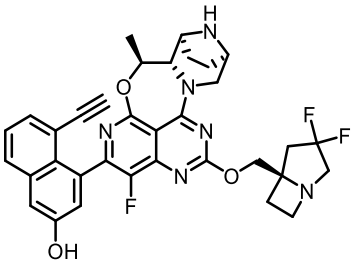
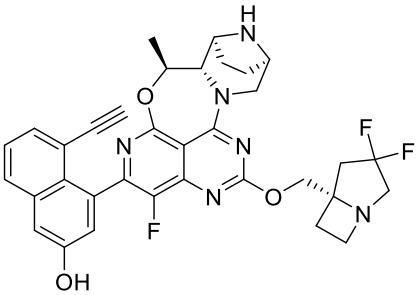
[0139] Tabla 1:

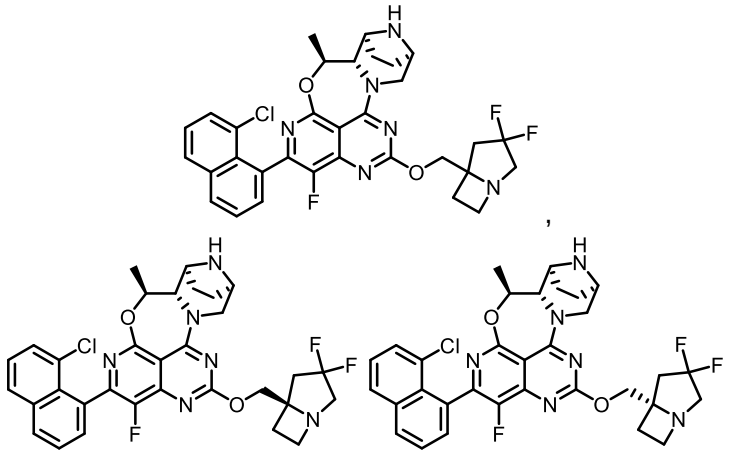
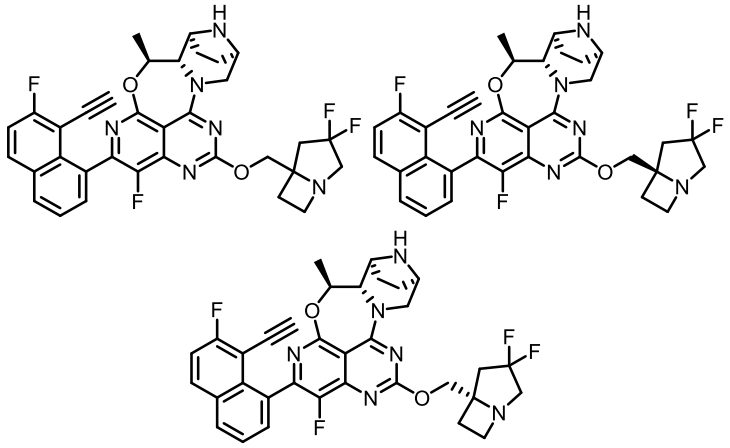
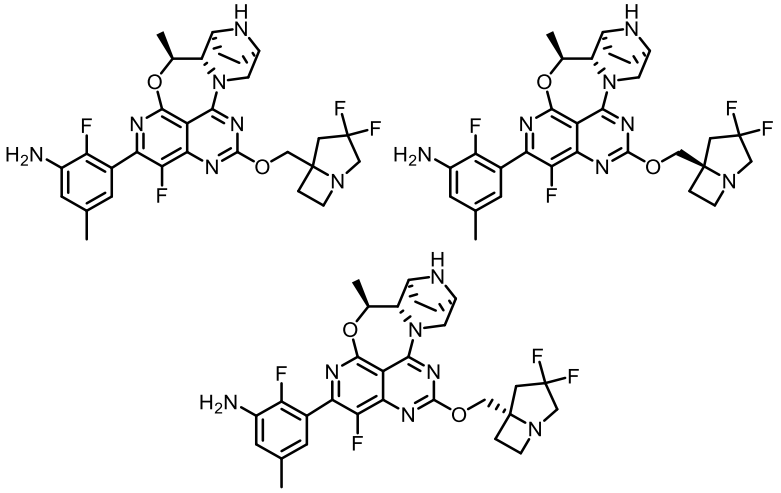
| Cmpto. N.° | Estructura química |
|---|---|
| 1 |  5-fluoro-4-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 2 |  (5aS,6S,9R)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |
| 3 |  5-etinil-4-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 4 |  (5aS,6S,9R)-1-fluoro-2-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-7-il)-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |

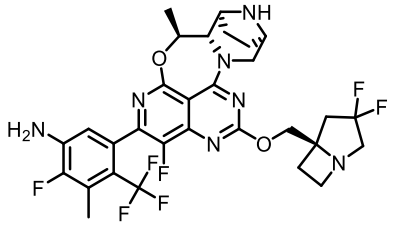
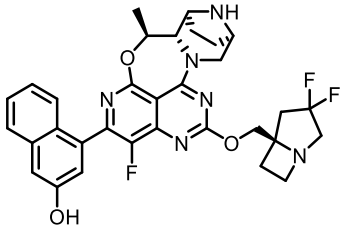
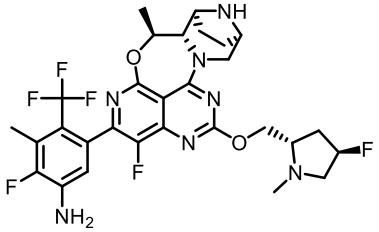
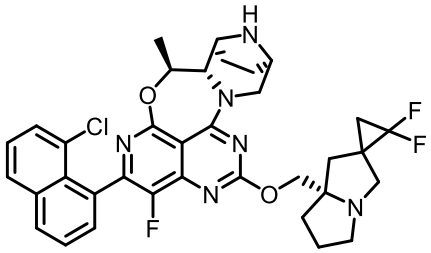
| | |
|---|---|
| 5 |  <br>5-etil-4-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 6 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 7 |  <br>5-etinil-6-fluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 8 |  <br>(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |

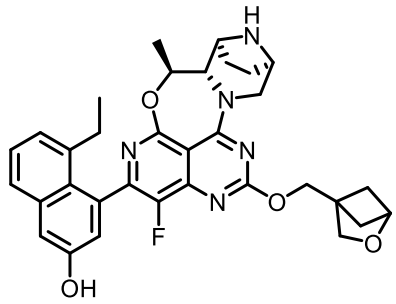
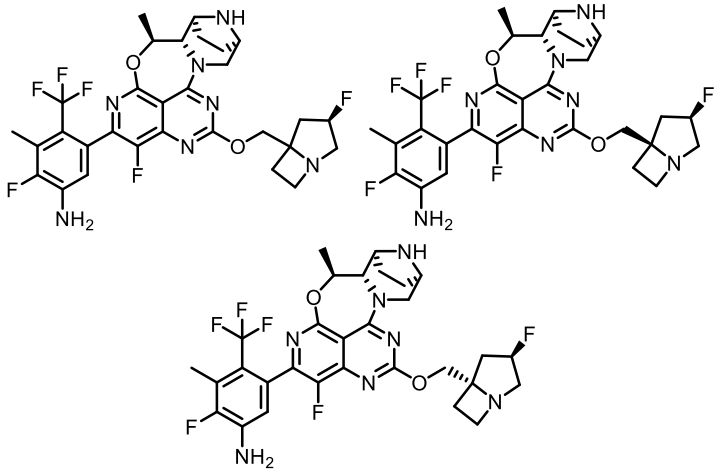
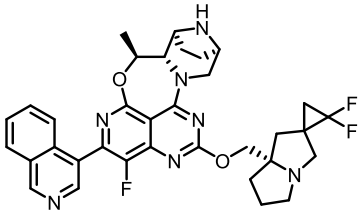
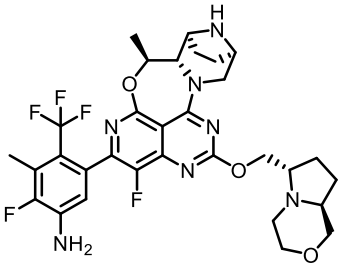
| | |
|---|---|
| 9 |  <br>5-fluoro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 10 |  <br>5-etil-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 11 |  <br>5-etinil-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 12 |  <br>2-fluoro-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)anilina |

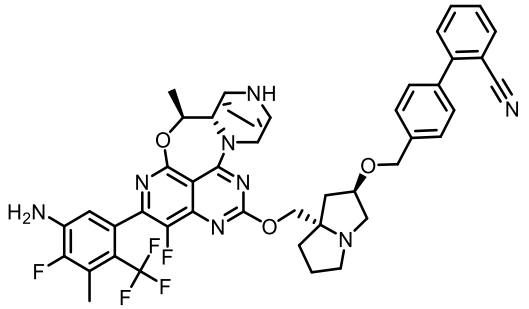
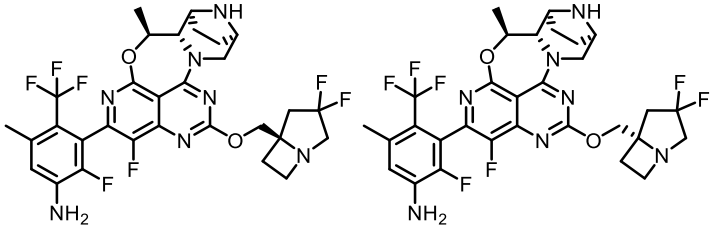
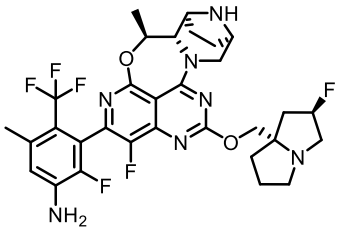
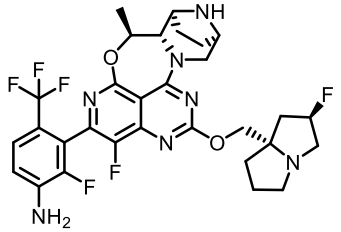
| | |
|---|---|
| 13 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metilanilina |
| 14 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 15 |  <br>2,3-difluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 16 |  <br>3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |

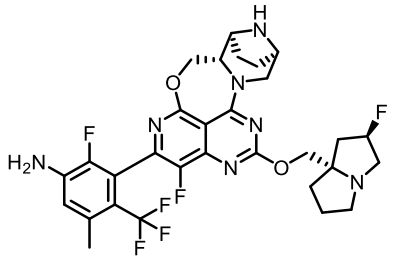
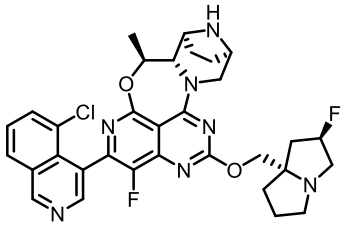
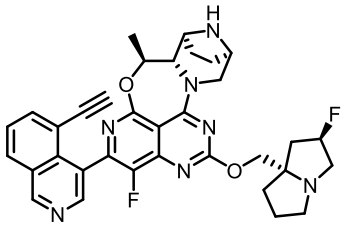
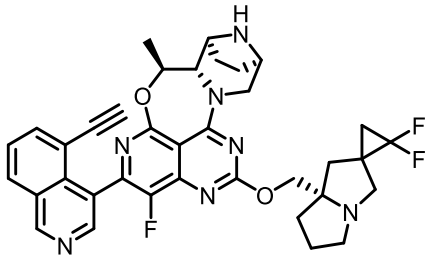
| | |
|---|---|
| 17 |  <br>3-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 18 |  <br>2,6-difluoro-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metilanilina |
| 19 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-etinilnaftalen-2-ol |
| 20 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-etinilnaftalen-2-ol |

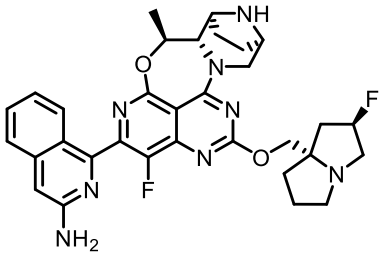
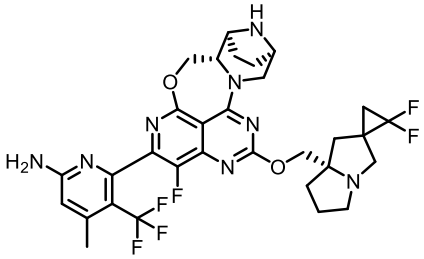
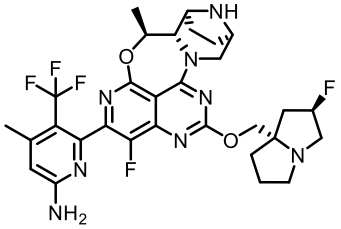
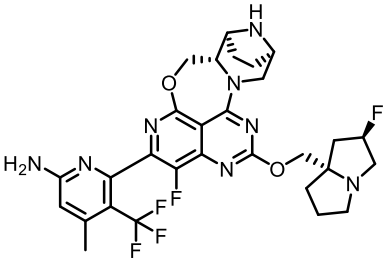
| | |
|---|---|
| 21 |  <br>(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |
| 22 |  <br>(5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |
| 23 |  <br>3-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metilanilina |

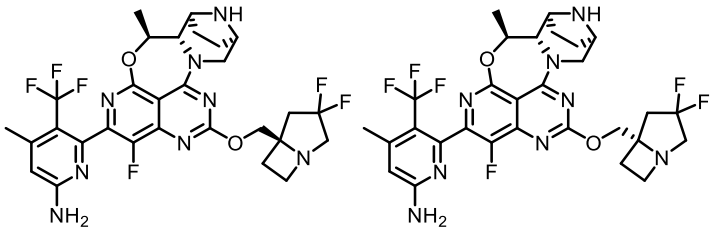
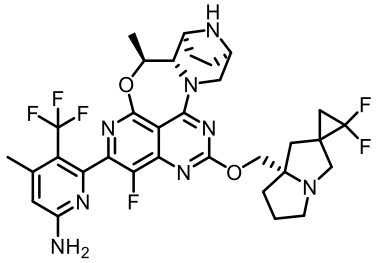
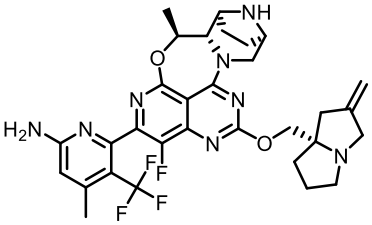
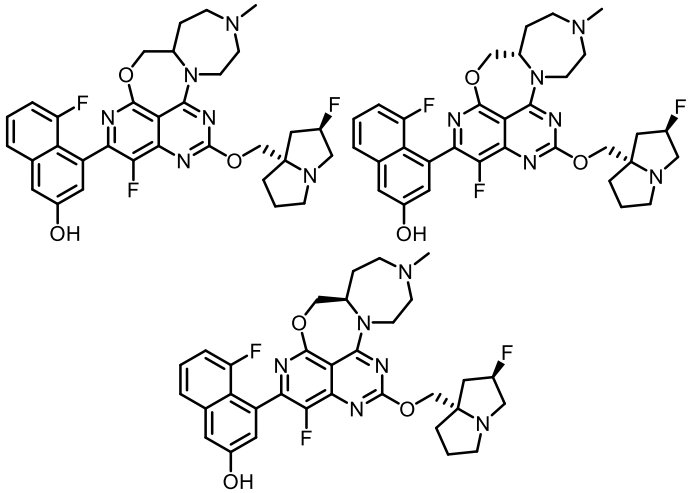
| | |
|---|---|
| 24 |  <br>5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 25 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 26 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 27 |  <br>(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |

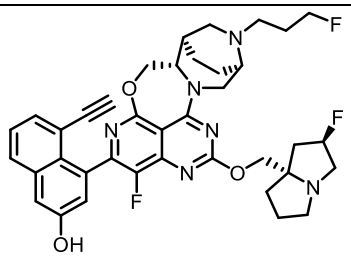
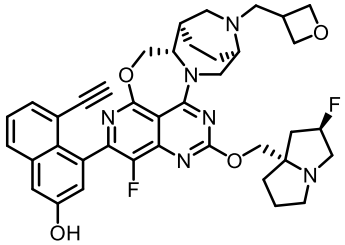
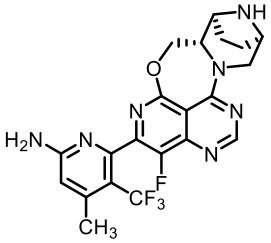
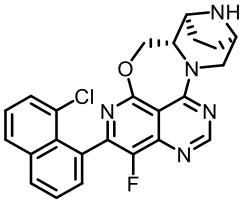
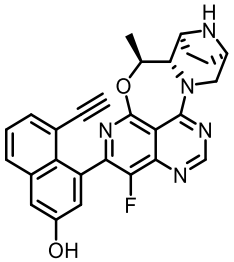
| | |
|---|---|
| 28 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((2-oxabiciclo[2.1.1]hexan-4-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-etilnaftalen-2-ol |
| 29 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((3R)-3-fluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 30 |  <br>(5S,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-2-(isoquinolin-4-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |
| 31 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

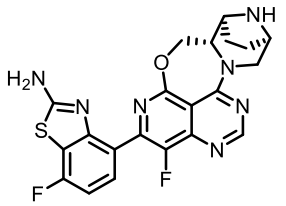
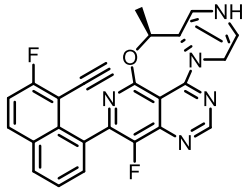
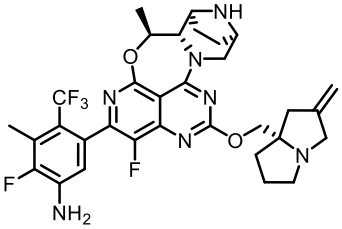
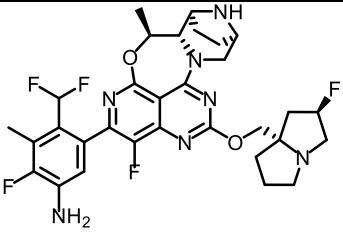
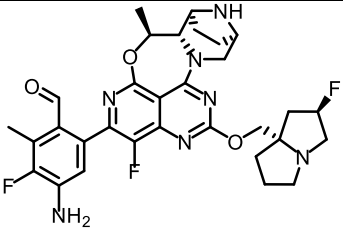
| | |
|---|---|
| 32 |  <br>4'-((((2R,7aS)-7a-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-12-il)oxi)metil)hexahidro-1H-pirrolizin-2-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo |
| 33 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 34 |  <br>2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 35 |  <br>2-fluoro-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |

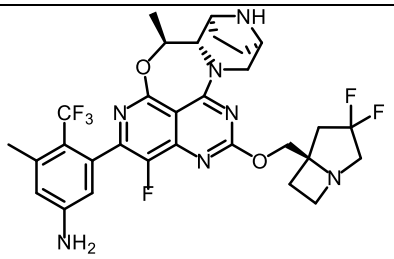
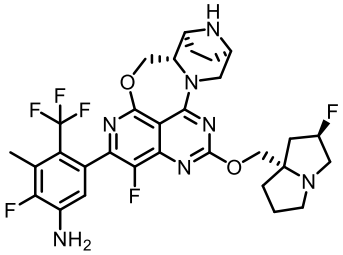
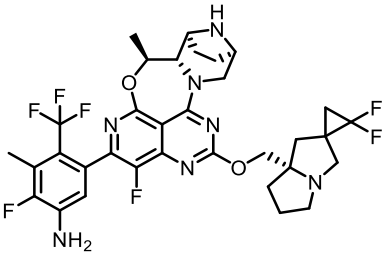
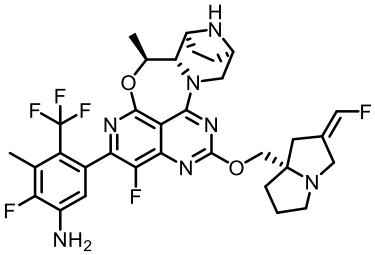
| | |
|---|---|
| 36 |  <br>2-fluoro-3-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 38 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-cloroisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab]*heptaleno |
| 39 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-etinilisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno |
| 40 |  <br>(5S,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-2-(5-etinilisoquinolin-4-il)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |

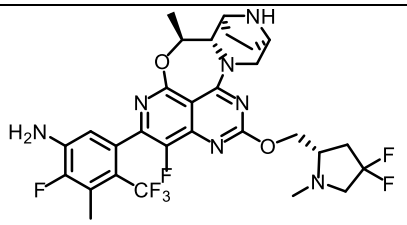
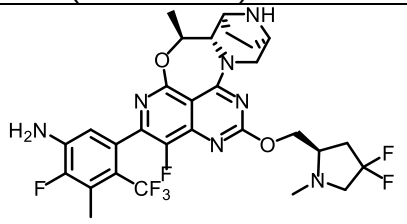
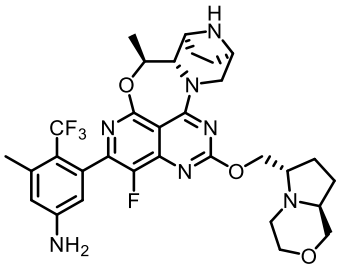
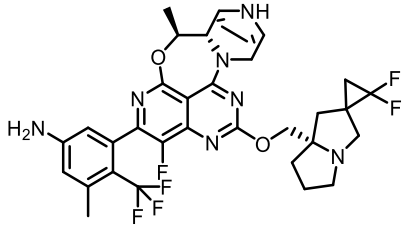
| | |
|---|---|
| 41 |  <br>1-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)isoquinolin-3-amina |
| 42 |  <br>6-((5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 43 |  <br>6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 44 |  <br>6-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

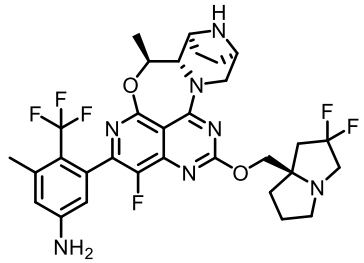
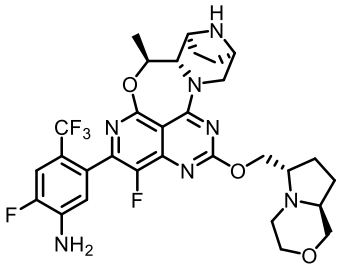
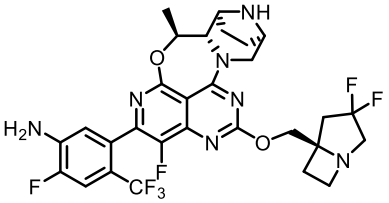
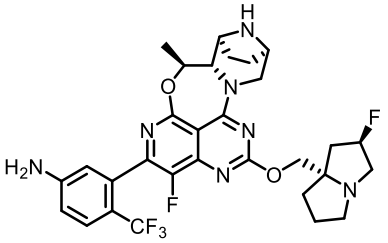
| | |
|---|---|
| 45 |  <br>6-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 47 |  <br>6-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 48 |  <br>6-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-(((S)-2-metileneootetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 49 |  <br>5-fluoro-4-(1-fluoro-12-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-8-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,8,10a,11,13-pentaazanafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |

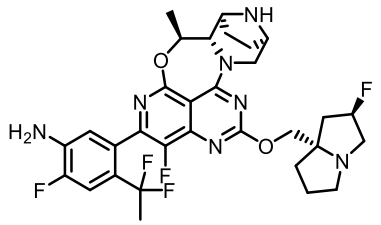
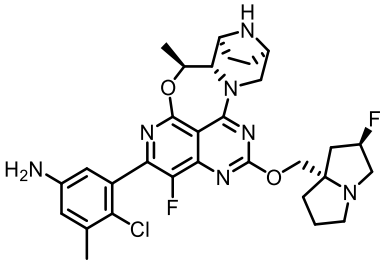
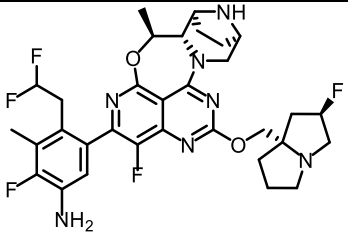
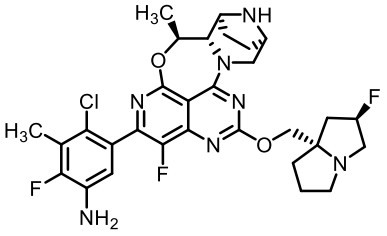
| | |
|---|---|
| 50 |  <br>5-etinil-4-((5a*S*,6*R*,9*R*)-1-fluoro-14-(3-fluoropropil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 51 |  <br>5-etinil-4-((5aS,6R,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-14-(oxetan-3-ilmetil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 52 |  <br>6-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 53 |  <br>(5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno |
| 54 |  <br>5-etinil-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |

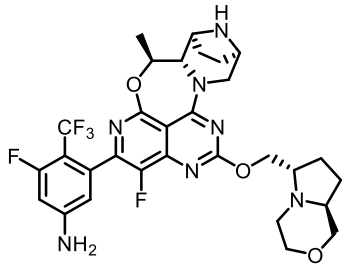
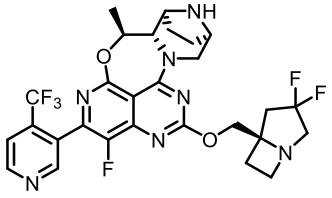
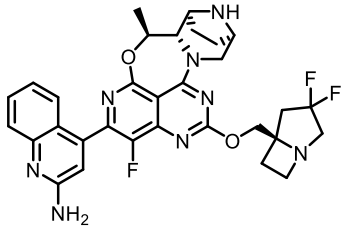
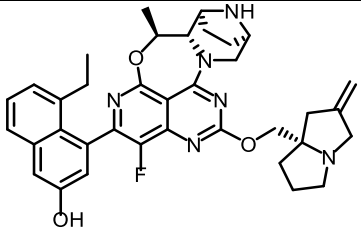
| | |
|---|---|
| 55 |  <br>7-fluoro-4-((5aS,6S,9R)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina |
| 56 |  <br>(5S,5aS,6S,9R)-2-(8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |
| 57 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(((*S*)-2-metileneootetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil) anilina |
| 58 |  <br>4-(difluorometil)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metilanilina |
| 59 |  <br>4-amino-3-fluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-metilbenzaldehído |

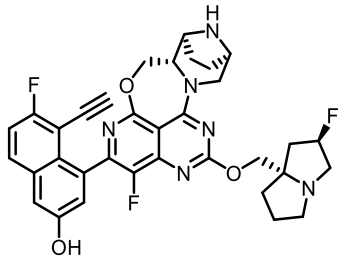
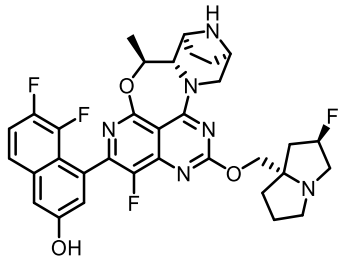
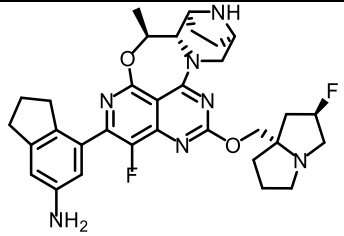
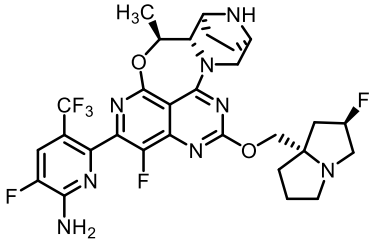
| | |
|---|---|
| 60 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-petaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 61 |  <br>2-fluoro-5-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 62 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a′*S*)-2,2-difluorodihidro-1′*H*,3′*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5′*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 64 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((S,Z)-2-(fluorometilen)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

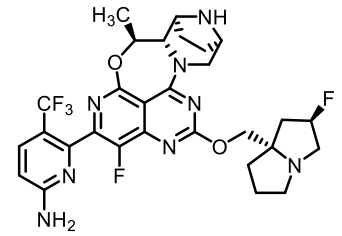
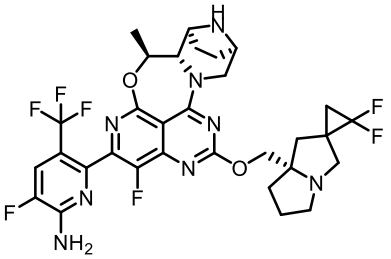
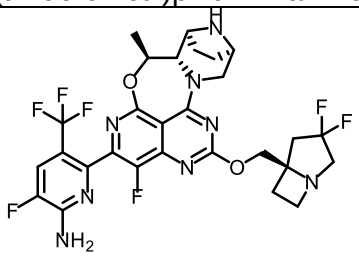
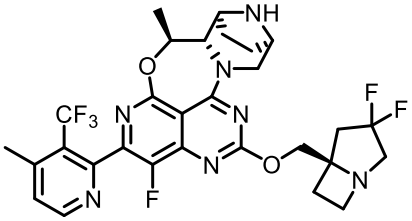
| | |
|---|---|
| 65 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*S*)-4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 66 |  <br>5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((R)-4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 67 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fuoro-1-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 68 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |

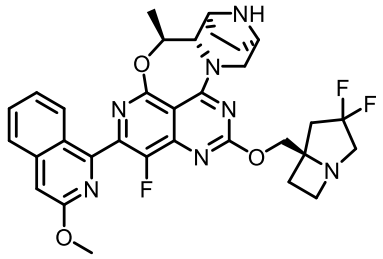
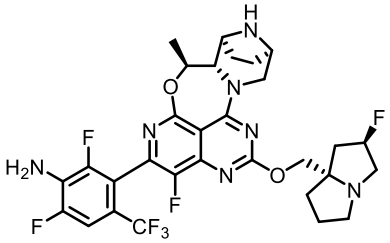
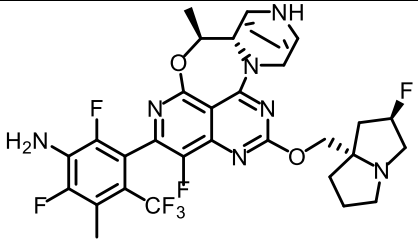
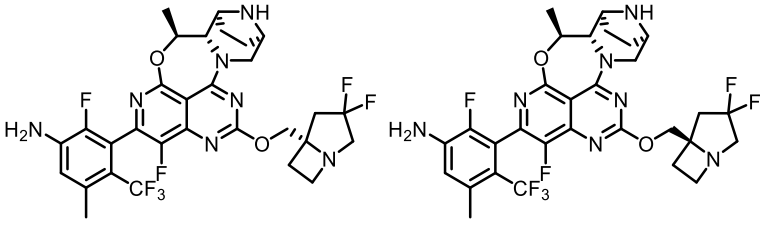
| | |
|---|---|
| 69 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-2,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 70 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 71 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-4-(trifluorometil)anilina |
| 72 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |

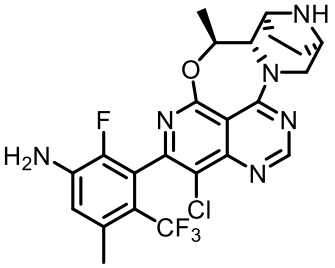
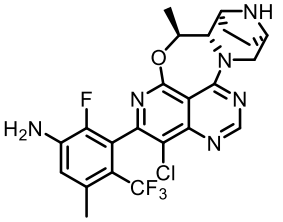
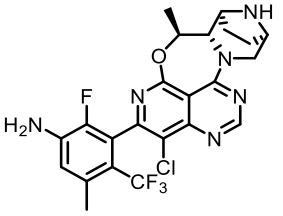
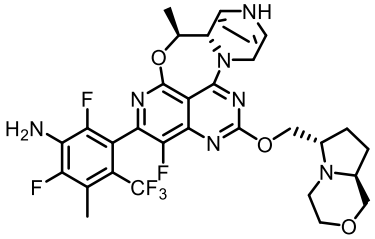
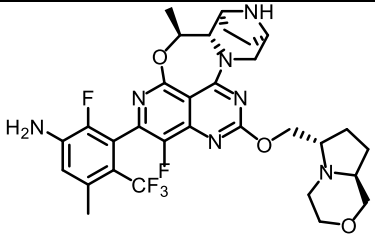
| | |
|---|---|
| 73 |  <br>4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)anilina |
| 74 |  <br>4-cloro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina |
| 75 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metilanilina |
| 76 |  <br>4-cloro-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metilanilina |

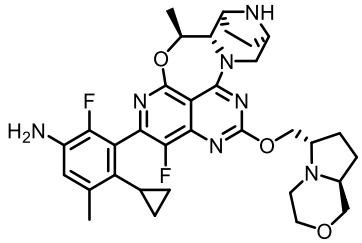
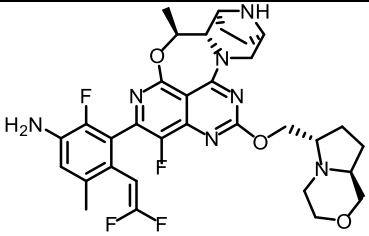
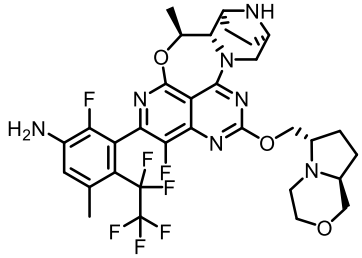
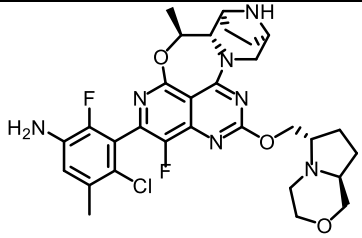
| | |
|---|---|
| 77 |  <br>3-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 78 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-2-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno |
| 79 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)quinolin-2-amina |
| 80 |  <br>5-etil-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(((*S*)-2-metileneootetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |

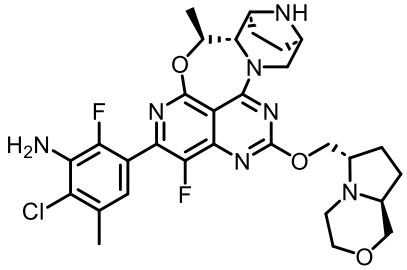
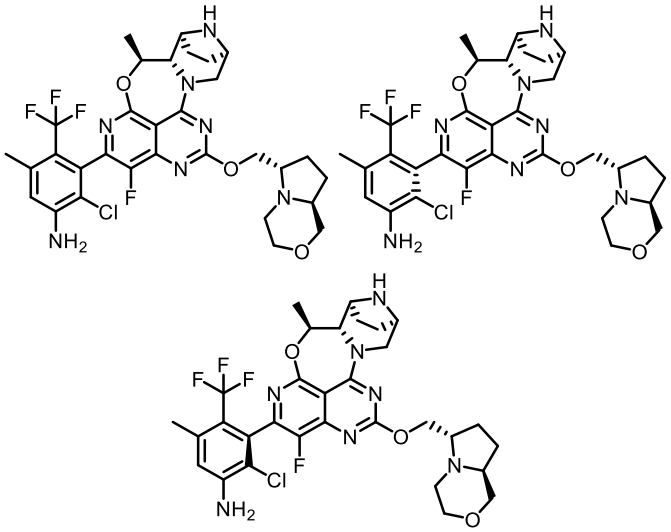
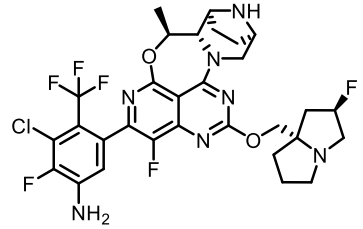
| | |
|---|---|
| 81 |  <br>5-etinil-6-fluoro-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 82 |  <br>5,6-difluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 83 |  <br>7-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina |
| 84 |  <br>3-fluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

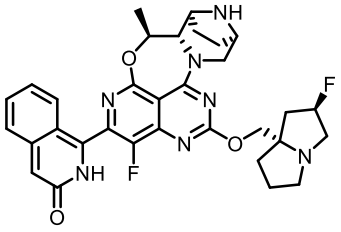
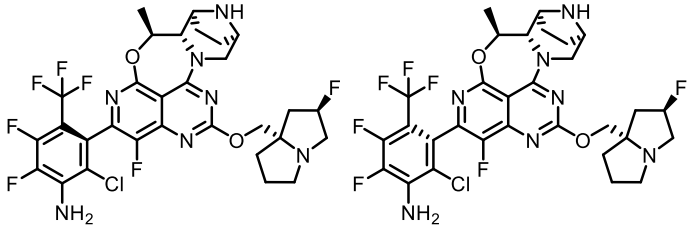
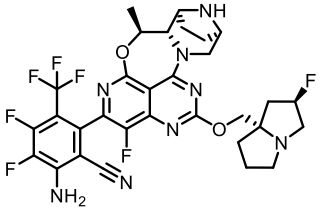
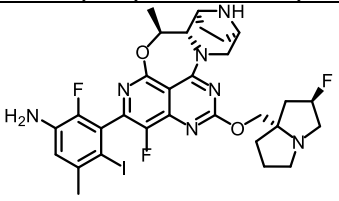
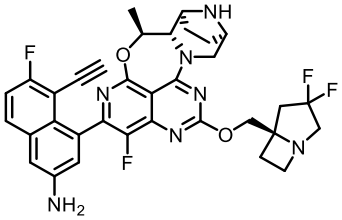
| | |
|---|---|
| 85 |  <br>6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 86 |  <br>6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 87 |  <br>6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 88 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-2-(4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno |

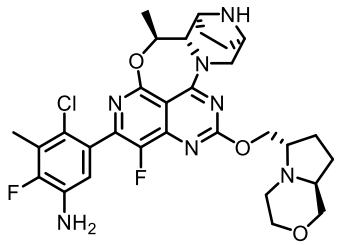
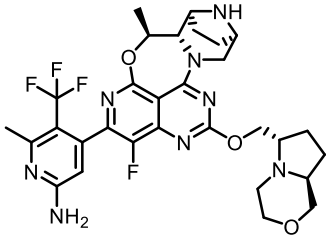
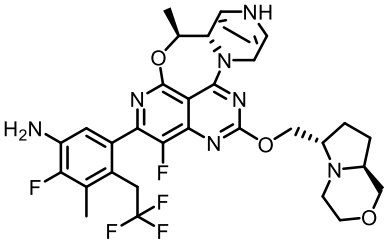
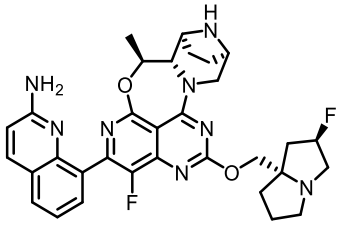
| | |
|---|---|
| 89 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(3-metoxiisoquinolin-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno |
| 90 |  <br>2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 91 |  <br>2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 92 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*S*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |

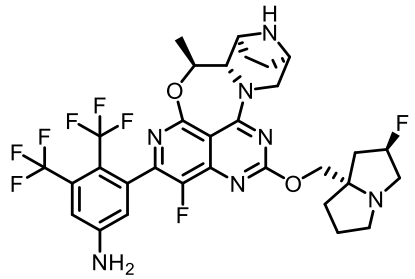
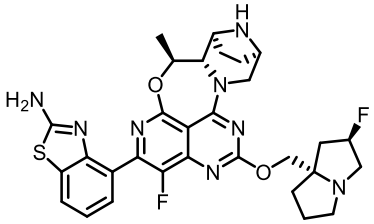
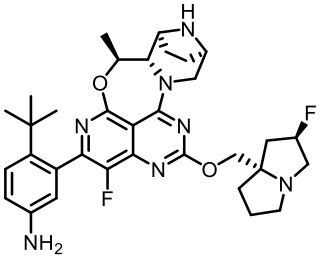
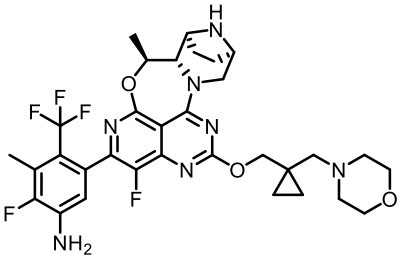
| | |
|---|---|
| 93 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (**mezcla de atropisómeros**) |
| 94 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 95 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 96 |  <br>2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 97 |  <br>2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |

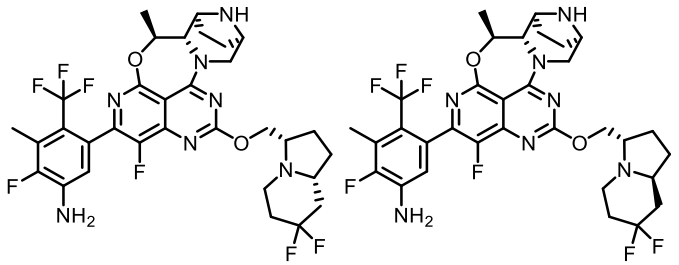
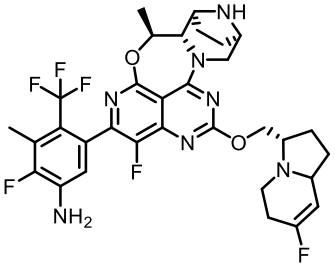
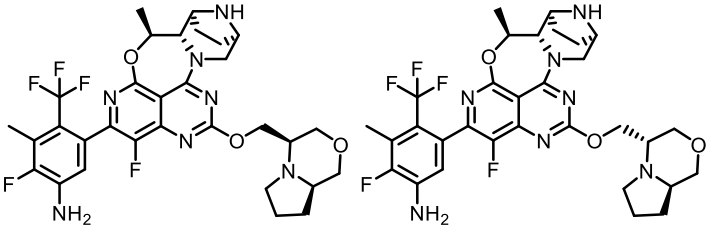
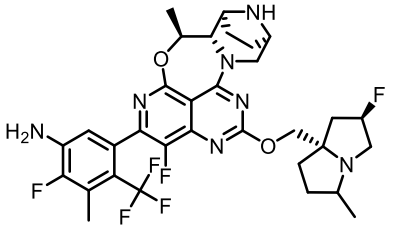
| | |
|---|---|
| 98 |  <br>4-ciclopropil-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina |
| 99 |  <br>4-(2,2-difluorovinil)-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina |
| 100 |  <br>2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(perfluoroetil)anilina |
| 101 |  <br>4-cloro-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina |

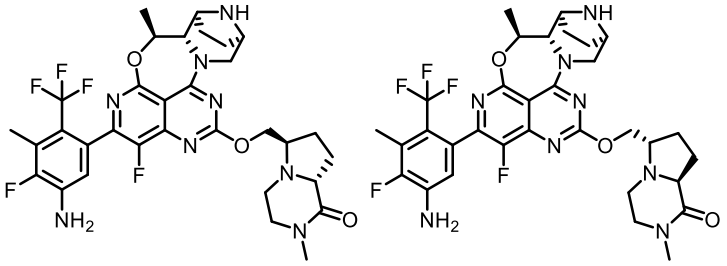
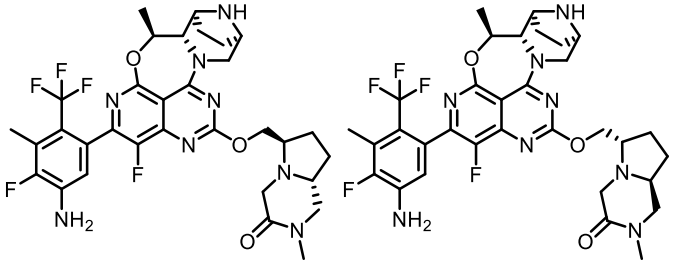
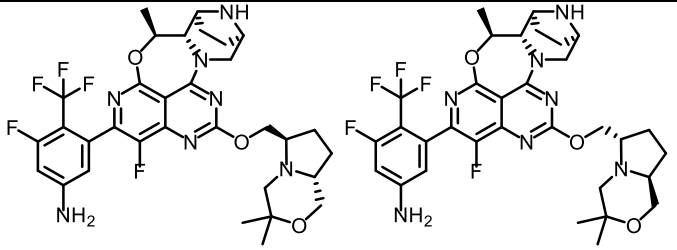
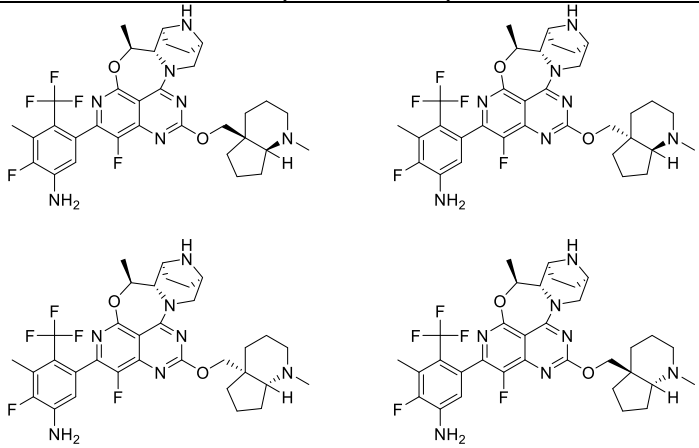
| | |
|---|---|
| 102 |  <br>2-cloro-6-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metilanilina |
| 103 |  <br>2-cloro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina y 2-cloro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 104 |  <br>3-cloro-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |

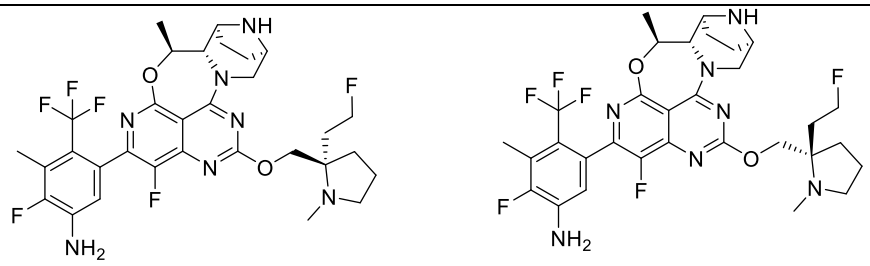
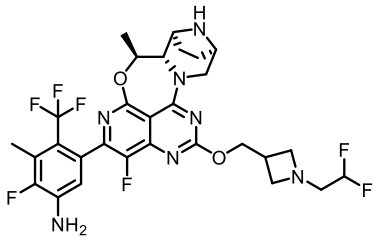
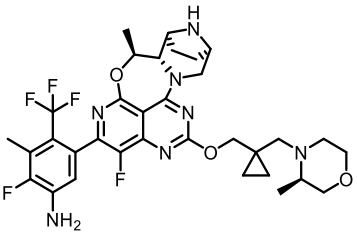
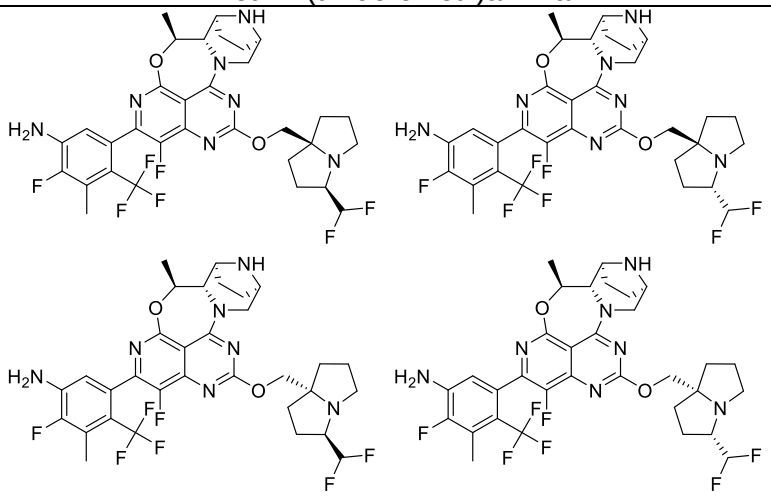
| | |
|---|---|
| 105 |  <br>1-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)isoquinolin-3(2*H*)-ona |
| 106 |  <br>2-cloro-5,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (**dos atropisómeros**) |
| 107 |  <br>2-amino-3,4-difluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9R)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo |
| 108 |  <br>2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-yodo-5-metilanilina |
| 110 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-amina |

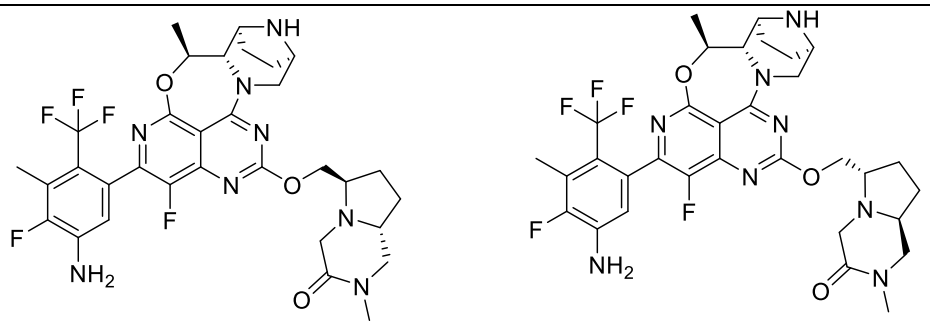
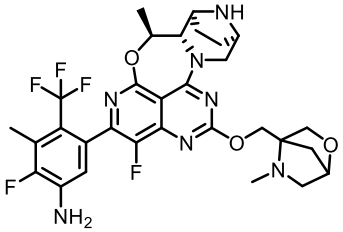
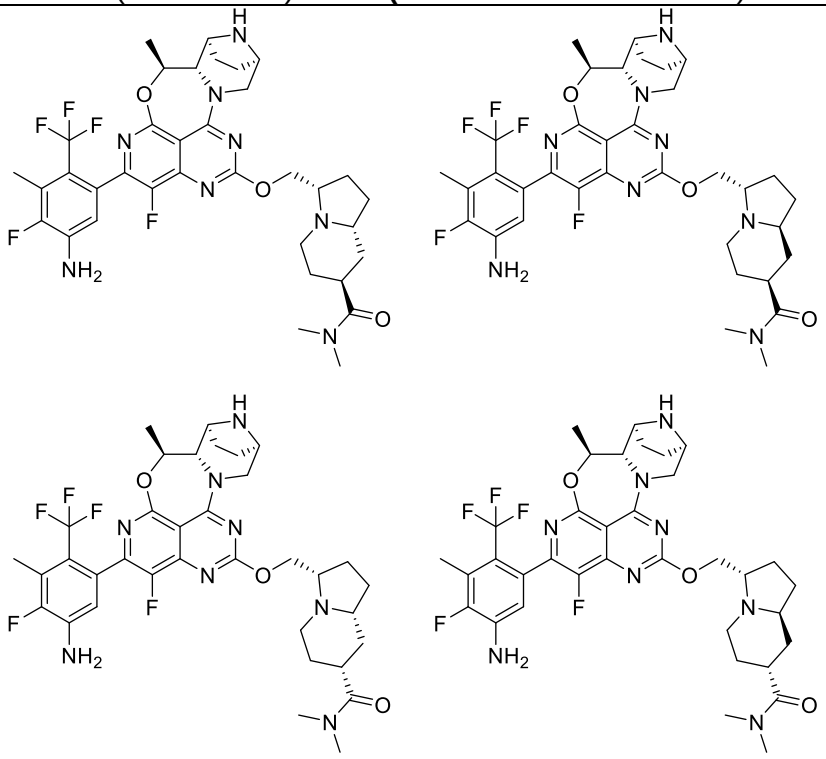
| | |
|---|---|
| 111 |  <br>4-cloro-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metilanilina |
| 112 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 113 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina |
| 114 |  <br>8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)quinolin-2-amina |

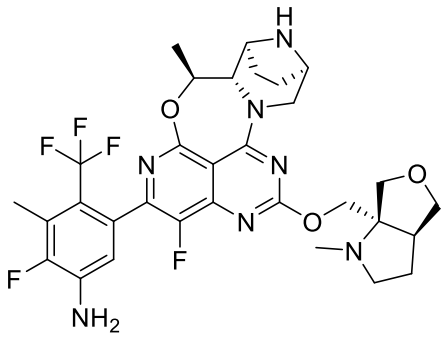
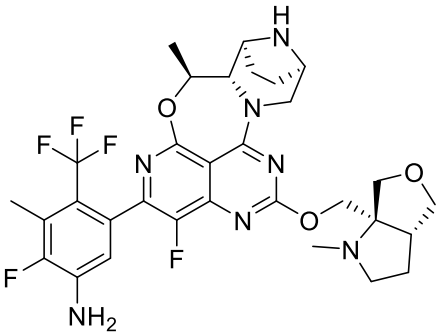
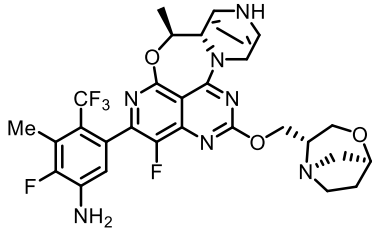
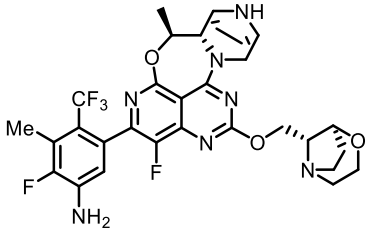
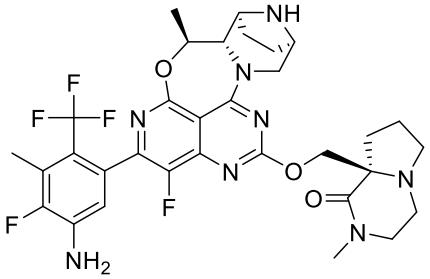
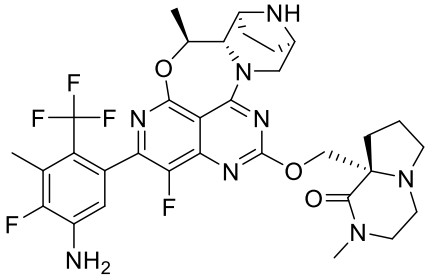
| | |
|---|---|
| 115 |  <br>3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4,5-bis(trifluorometil)anilina |
| 116 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina |
| 117 |  <br>4-(tert-butil)-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)anilina |
| 118 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

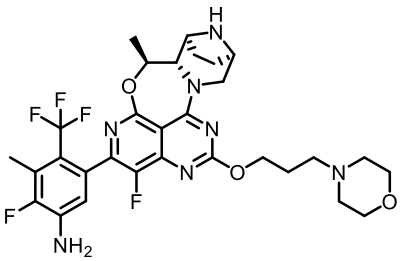
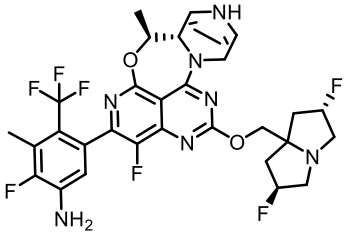
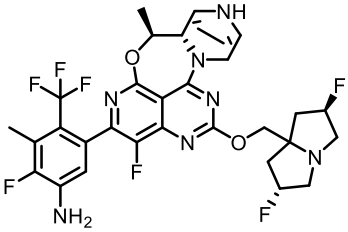
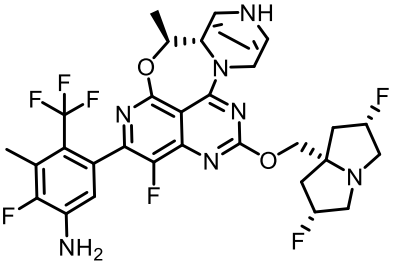
| | |
|---|---|
| 119 |  <br>5-((5S,5aS,6S,9R)-12-(((3S)-7,7-difluorooctahidroindolizin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 120 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((3S)-7-fluoro-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 121 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((8aR)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 122 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluoro-5-metiltetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

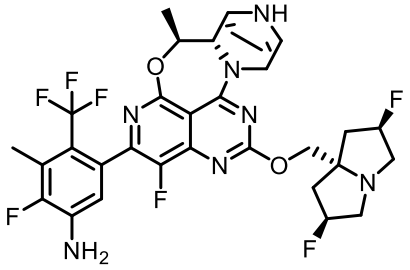
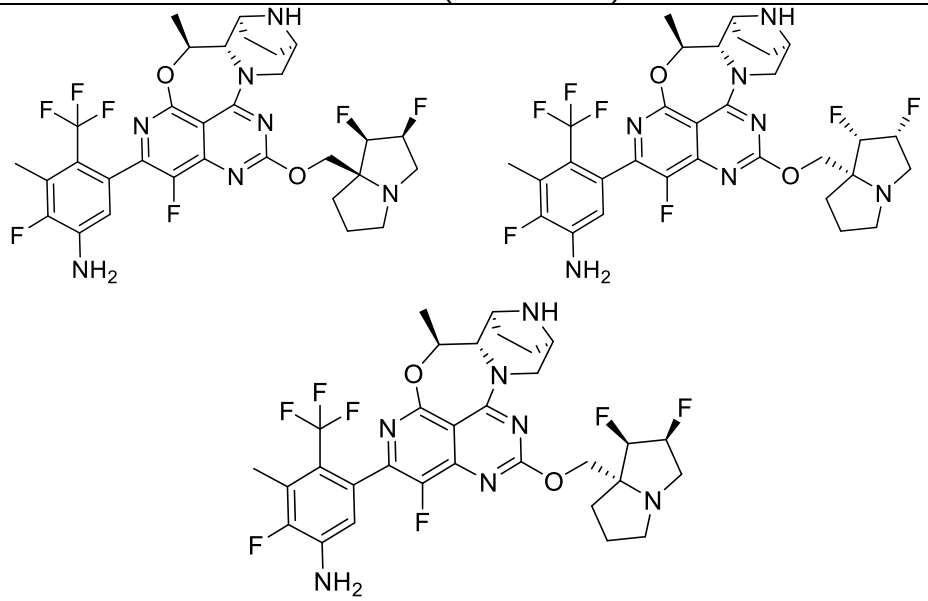
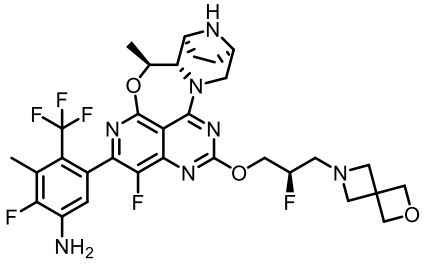
| | |
|---|---|
| 123 |  <br>6-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-12-il)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona |
| 124 |  <br>6-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-12-il)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3(4*H*)-ona |
| 125 |  <br>3-((5S,5aS,6S,9R)-12-((3,3-dimetilhexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-fluoro-4-(trifluorometil)anilina |
| 126 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-*il*)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**cuatro isómeros**) |

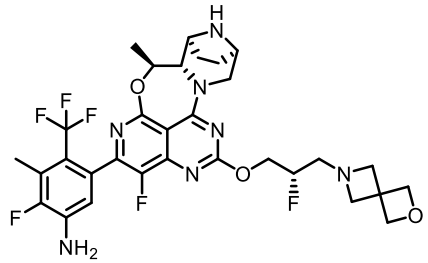
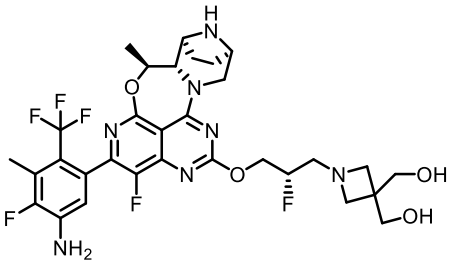
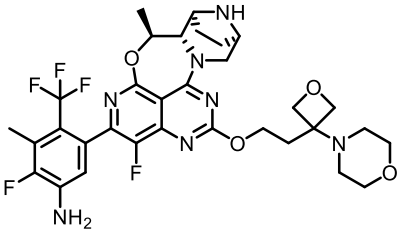
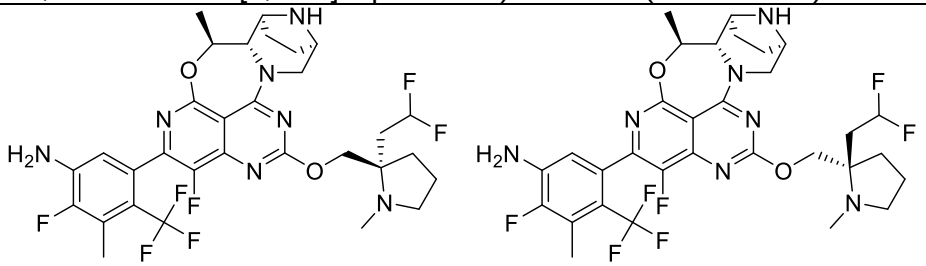
| | |
|---|---|
| 127 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((2-(2-fluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 128 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 129 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-3-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 130 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3-(difluorometil)tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |

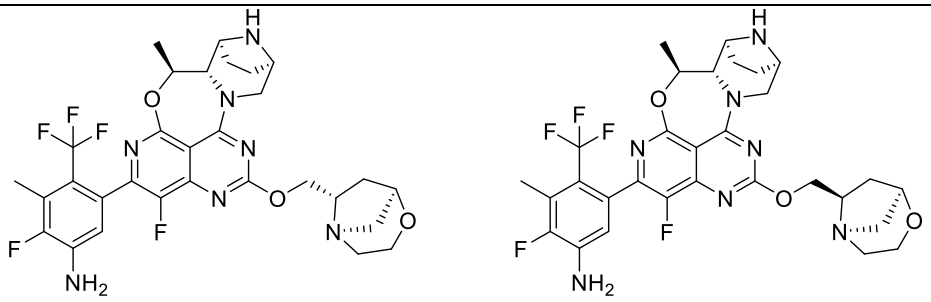
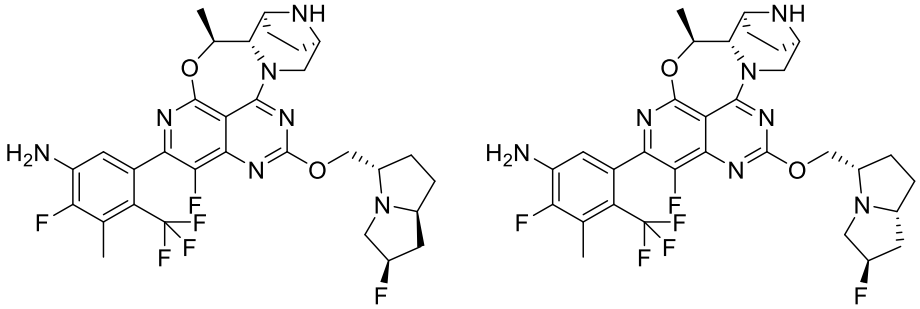
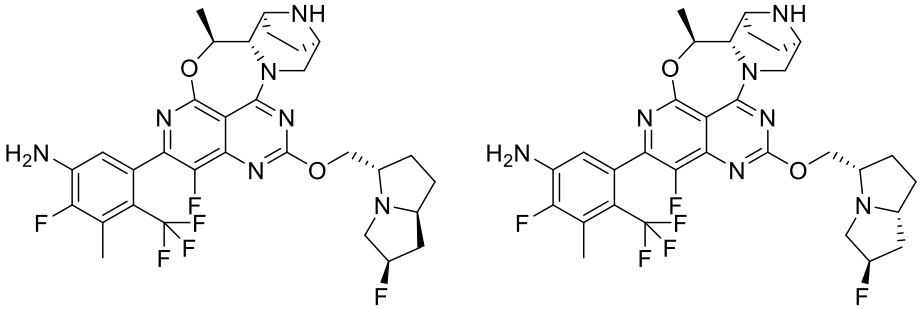
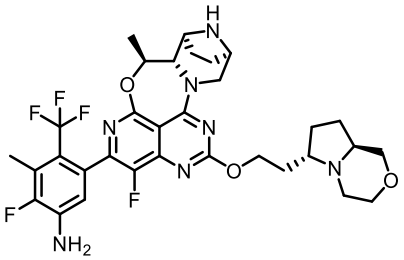
| | |
|---|---|
| 131 |  <br>6-((((5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-12-il)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-3(4H)-ona (**cuatro isómeros**) |
| 132 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((5-metil-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina **(mezcla de dos isómeros**) |
| 133 |  <br>(3*S*)-3-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-12-il)oxi)metil)-*N*,*N*-dimetiloctahidroindolizin-7-carboxamida (**cuatro isómeros)** |

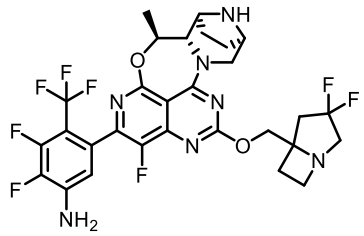
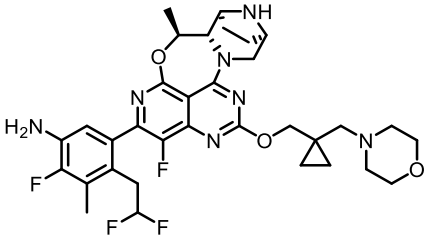
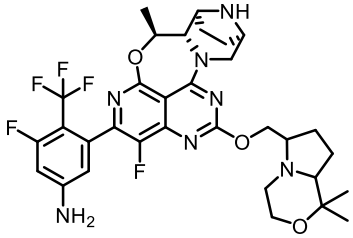
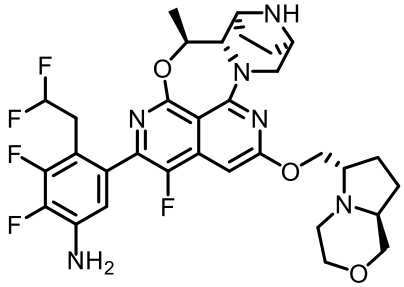
| | |
|---|---|
| 134 |   2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-6a(6*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 135 |  5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((1*R*,2*S*,5*S*)-4-oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-2-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 136 |  5-((5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-12-(((5*S*,8*R*)-4-oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 137 |   8a-((((5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-12-il)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2*H*)-ona (**dos isómeros**) |

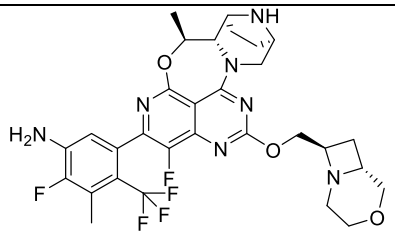
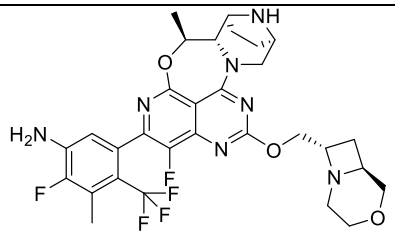
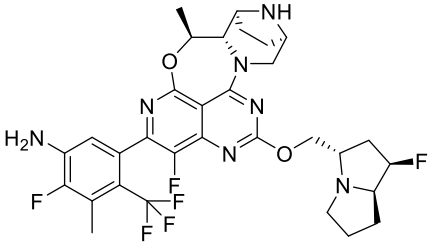
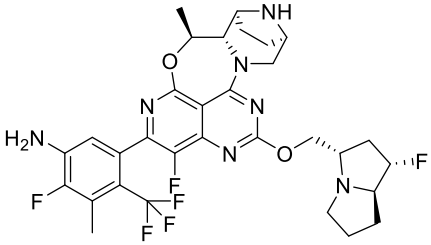
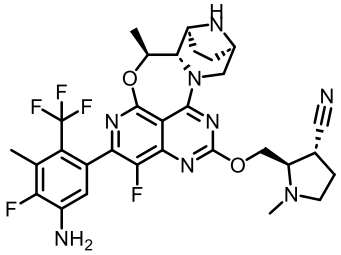
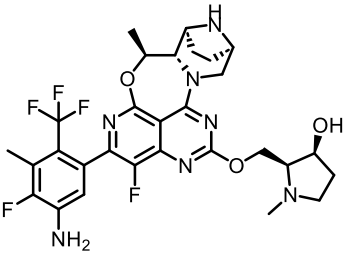
| | |
|---|---|
| 138 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(3-morfolinopropoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 139 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*S*,6*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 140 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 141 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*S*,7a*r*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

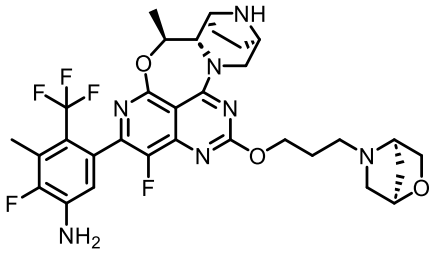
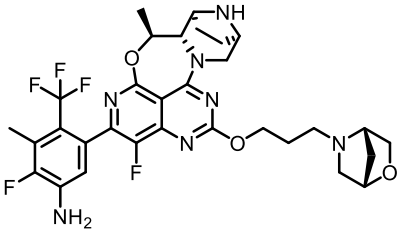
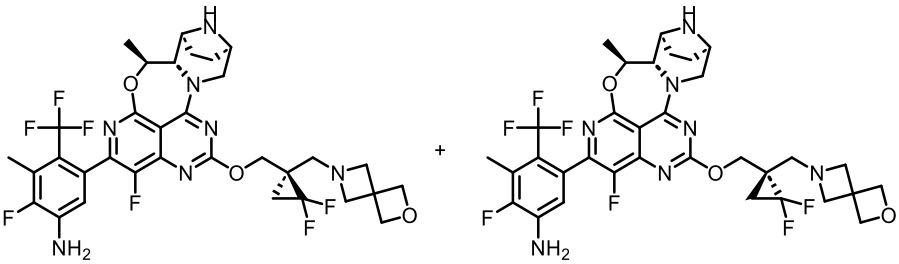
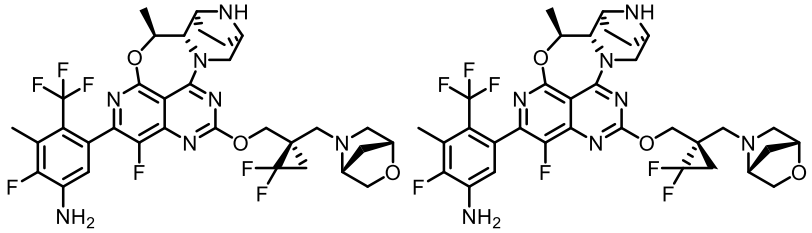
| | |
|---|---|
| 142 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*S*,7as)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 143 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**tres isómeros**) |
| 144 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-(((*S*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

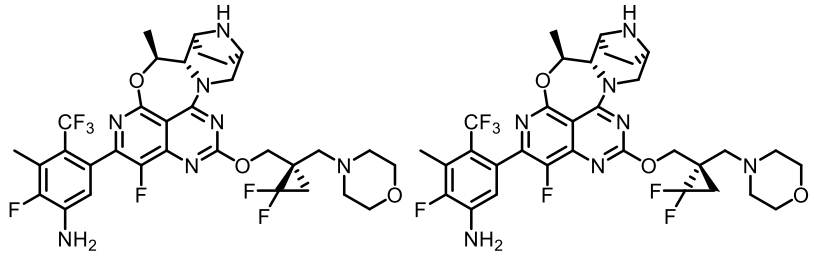
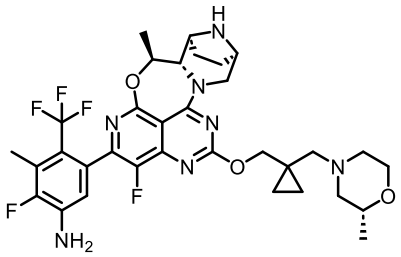
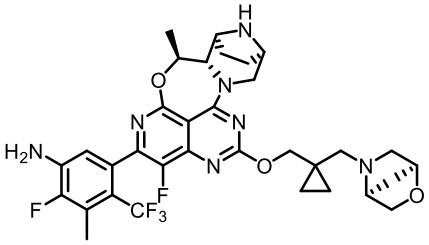
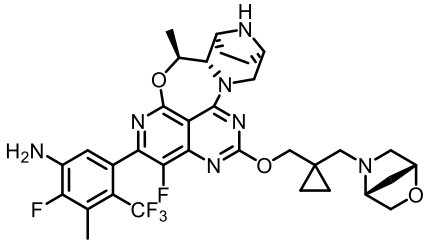
| | |
|---|---|
| 145 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-(((*R*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 146 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-(((*R*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 149 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(2-(3-morfolinooxetan-3-il)etoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 150 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((2-(2,2-difluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |

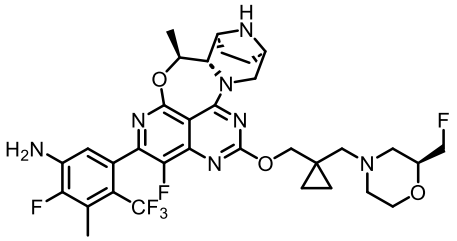
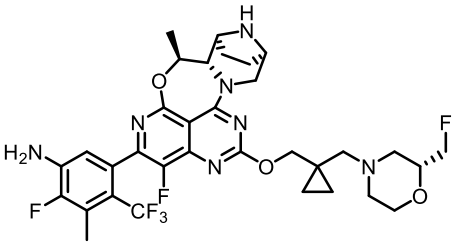
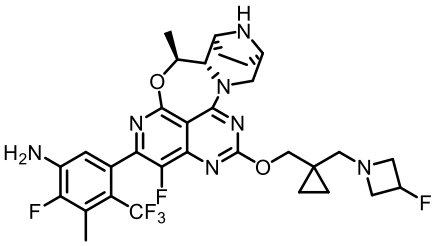
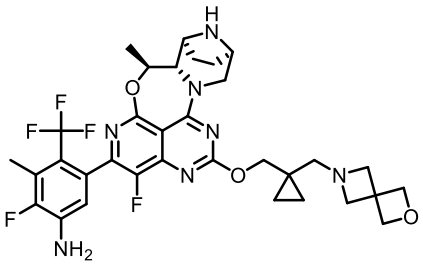
| | |
|---|---|
| 151 |  5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((1*R*,5*R*)-4-oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-7-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 152 |  2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*R*)-6-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 153 |  5-((5*S*,*5aS*,6*S*,9*R*)-12-((6,6-difluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**tres isómeros**) |
| 154 |  2-fluoro-5-((5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(2-((6*S*,*8aS*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c] [1,4]oxazin-6-il)etoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

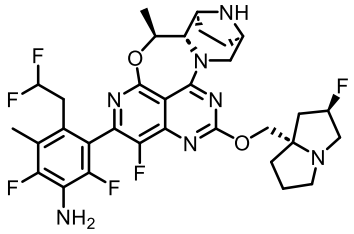
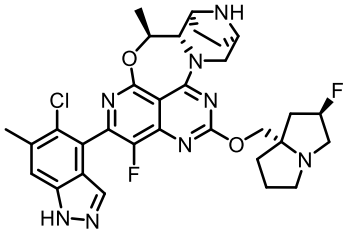
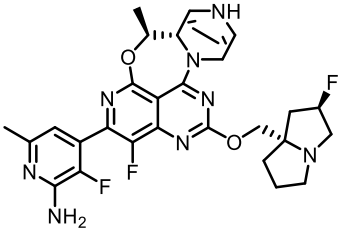
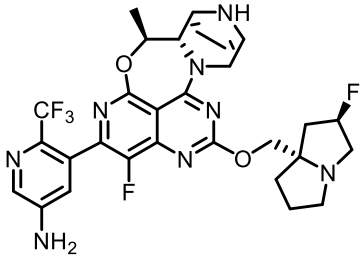
| | |
|---|---|
| 155 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2,3-difluoro-4-(trifluorometil)anilina |
| 156 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metilanilina |
| 157 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1,1-dimetilhexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-fluoro-4-(trifluorometill)anilina (**mezcla de isómeros**) |
| 158 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2,3-difluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-13-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-6,9-epiminoazepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-*ij*][2,7]naftiridin-2-il)anilina |

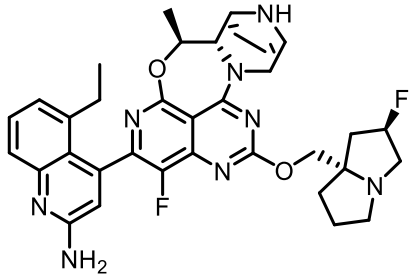
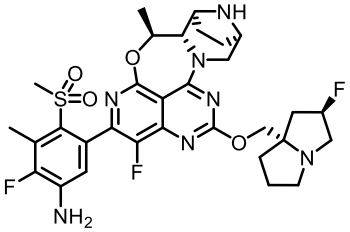
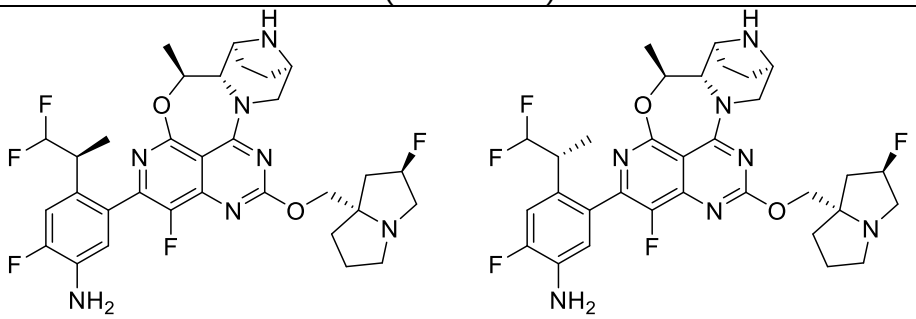
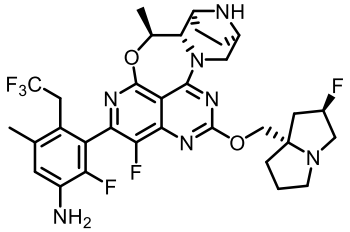
| | |
|---|---|
| 159 |   5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos diastereómeros**) |
| 160 |   2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos diastereómeros**) |
| 161 |  (2*R*,3*R*)-2-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-12-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-carbonitrilo |
| 162 |  (2*S*,3*S*)-2-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-12-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-ol |

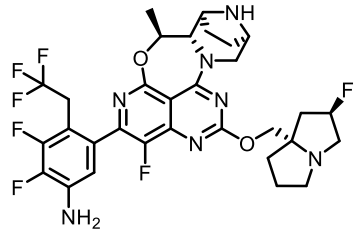
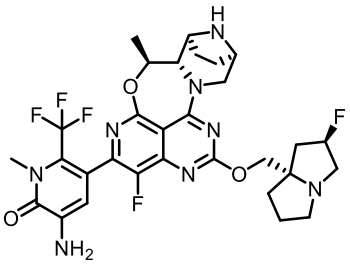
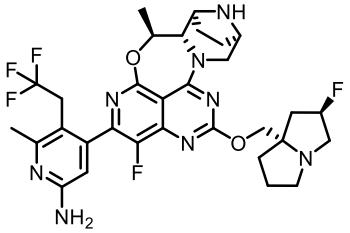
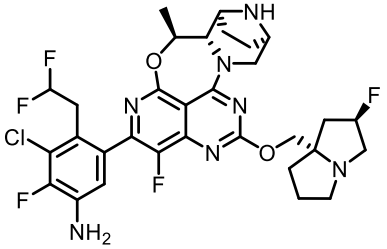
| | |
|---|---|
| 163 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(3-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 164 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 165 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos diastereómeros**) |
| 166 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (mezcla de**dos diastereómeros**) |

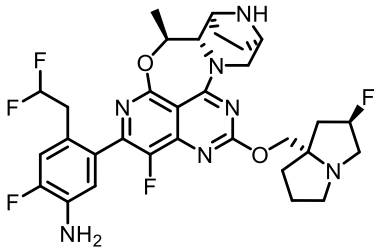
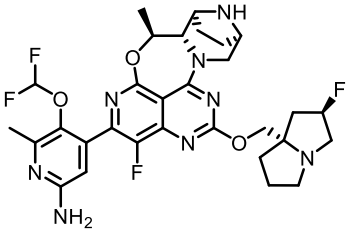
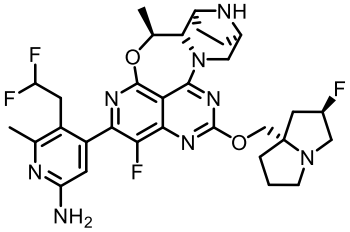
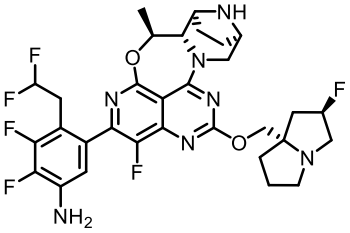
| | |
|---|---|
| 167 |  5-((5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-12-((2,2-difluoro-1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 168 |  2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 169 |  5-((5*S,*5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 170 |  5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

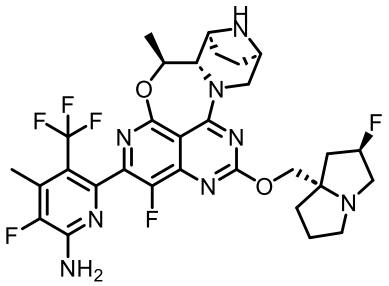
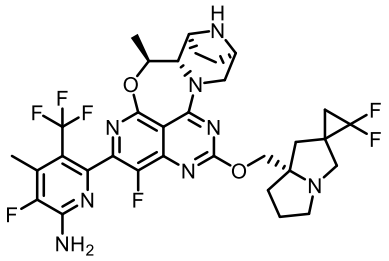
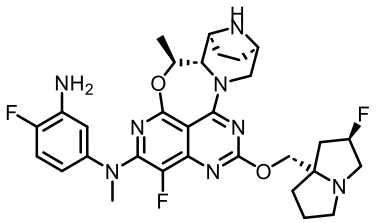
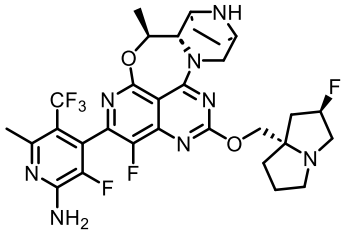
| | |
|---|---|
| 171 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-(((*S*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 172 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-(((*R*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 173 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometill)anilina |
| 174 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

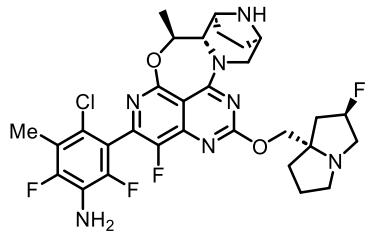
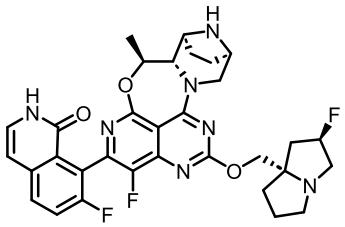
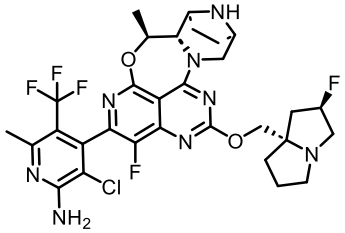
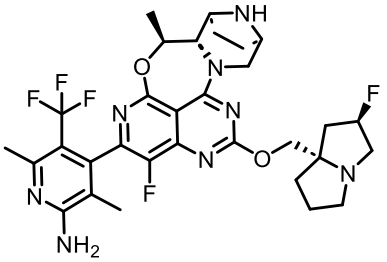
| | |
|---|---|
| 175 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina |
| 176 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-cloro-6-metil-1*H*-indazol-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno |
| 177 |  <br>3-fluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7°(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metilpiridin-2-amina |
| 178 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina |

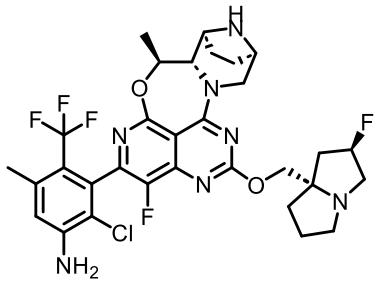
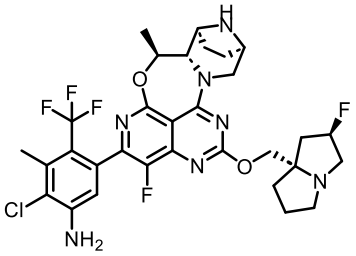
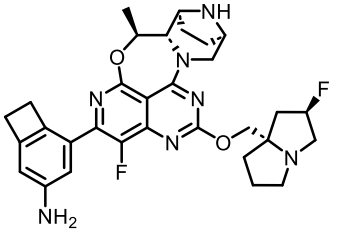
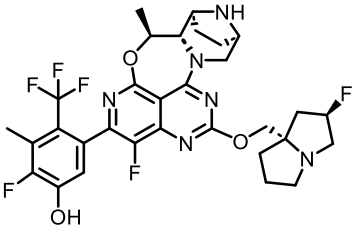
| | |
|---|---|
| 179 |  <br>5-etil-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)quinolin-2-amina |
| 180 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(metilsulfonil)anilina |
| 181 |  <br>4-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)anilina (**dos isómeros**) |
| 182 |  <br>2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7°(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina |

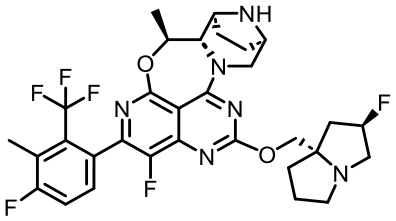
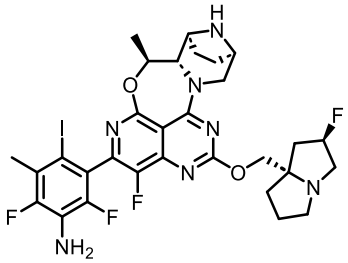
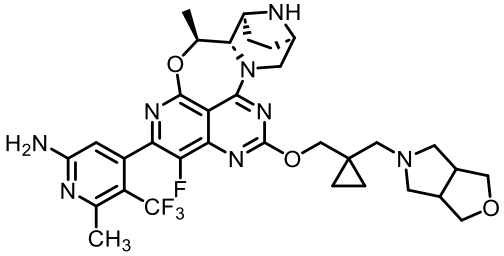
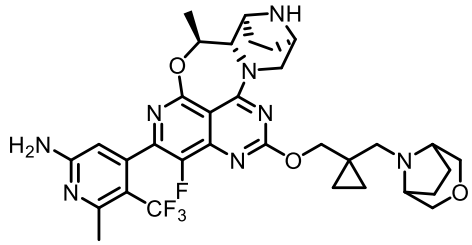
| | |
|---|---|
| 183 |  <br>2,3-difluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14 -pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil) anilina |
| 184 |  <br>3-amino-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-1-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona |
| 185 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina |
| 186 |  <br>3-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)anilina |

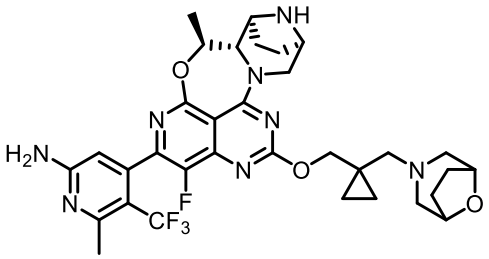
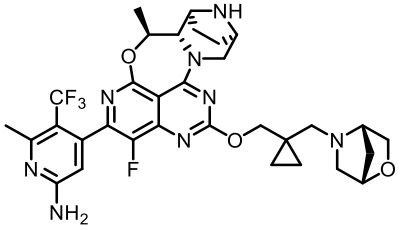
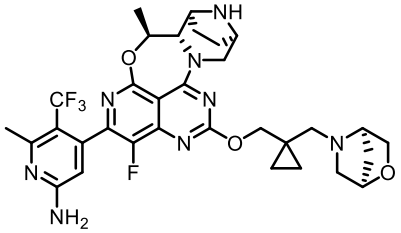
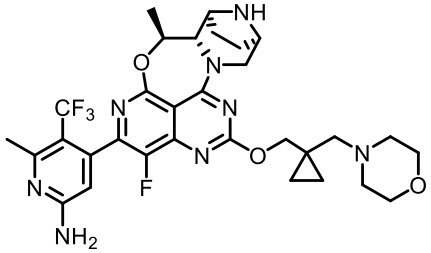
| | |
|---|---|
| 187 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)anilina (**subproducto del ejemplo 186**) |
| 188 |  <br>5-(difluorometoxi)-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metilpiridin-2-amina |
| 189 |  <br>5-(2,2-difluoroetil)-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metilpiridin-2-amina |
| 190 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2,3-difluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)anilina |

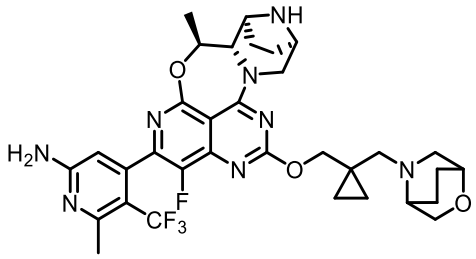
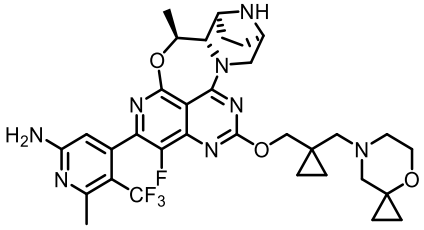
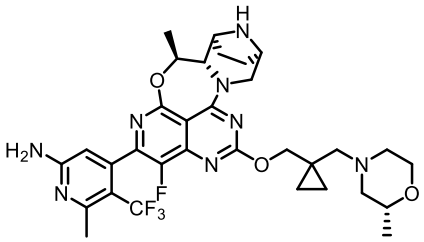
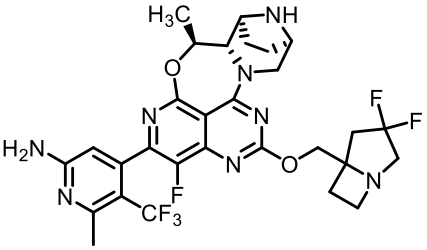
| | |
|---|---|
| 191 |  3-fluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 192 |  6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7*a*'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 193 |  4-fluoro-$N^1$-((5*S,*5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-$N^1$-metilbenceno-1,3-diamina |
| 194 |  3-fluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7°(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptale-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

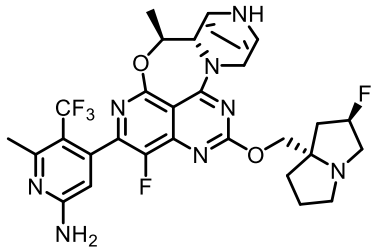
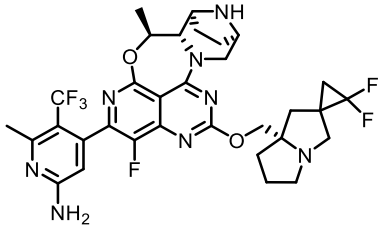
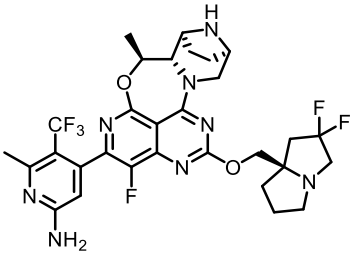
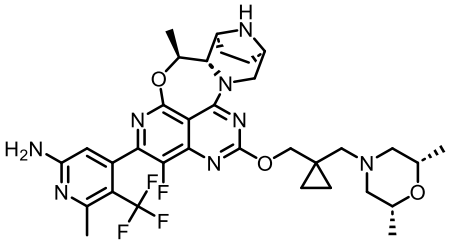
| | |
|---|---|
| 195 |  <br>4-cloro-2,6-difluoro-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7°(5H)-il)metoxi)-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metilanilina |
| 196 |  <br>7-fluoro-8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7°(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona |
| 197 |  <br>3-cloro-4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metill-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 198 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3,6-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

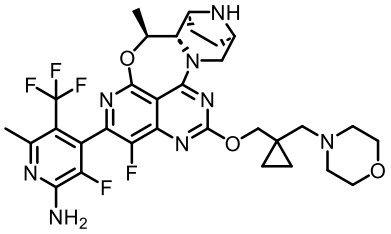
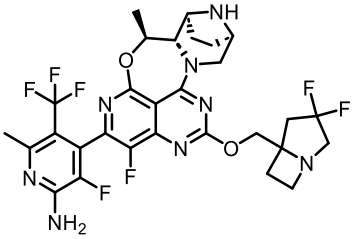
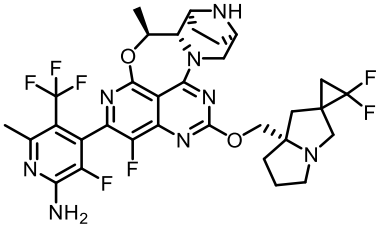
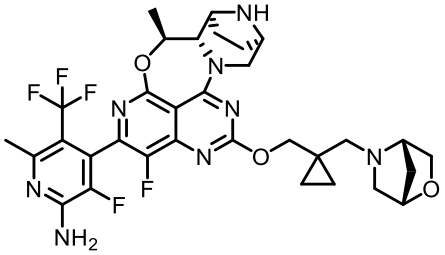
| | |
|---|---|
| 199 |  <br>2-cloro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 200 |  <br>2-cloro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 201 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-amina |
| 202 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)fenol |

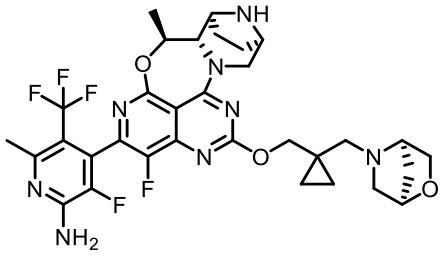
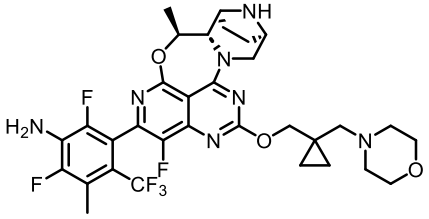
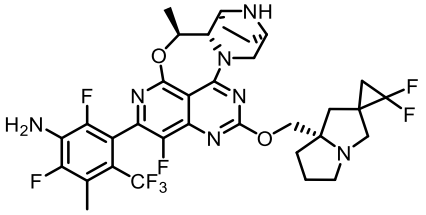
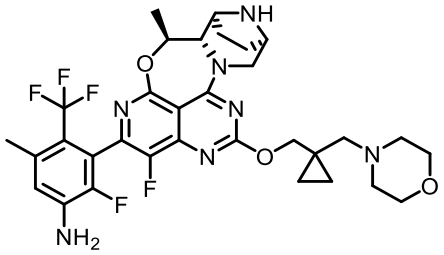
| | |
|---|---|
| 203 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno |
| 204 |  <br>2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-yodo-5-metilanilina |
| 205 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 206 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

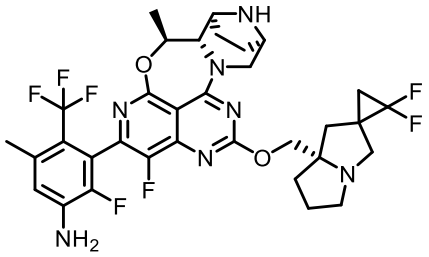
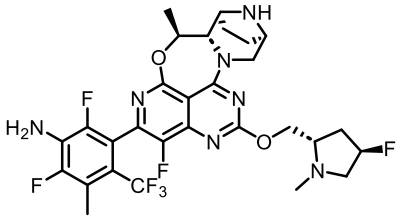
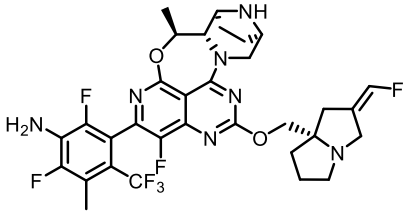
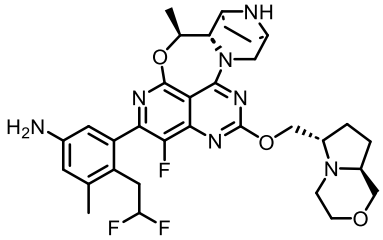
| | |
|---|---|
| 207 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 208 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 209 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 210 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

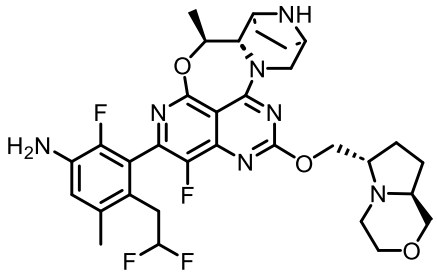
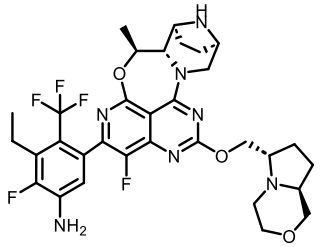
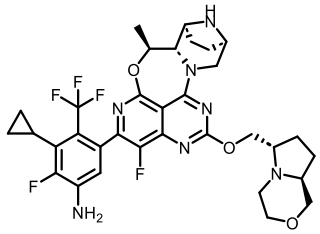
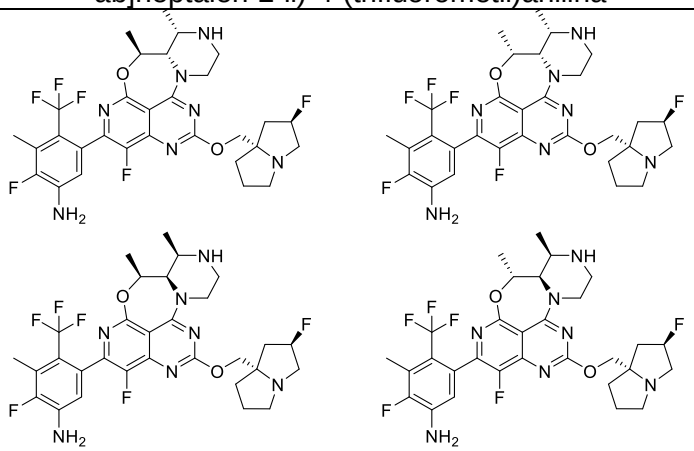
| | |
|---|---|
| 211 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 212 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 213 |  <br>4-((*5S,5aS,6S,9R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 214 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

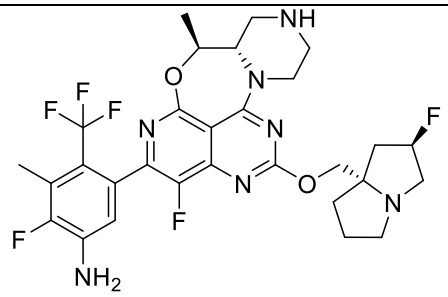
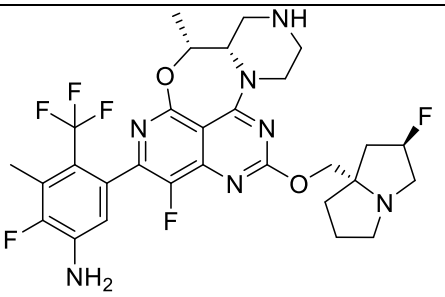
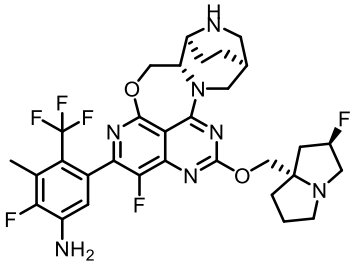
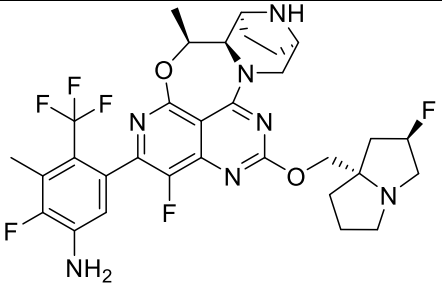
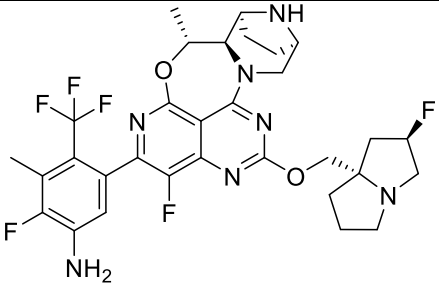
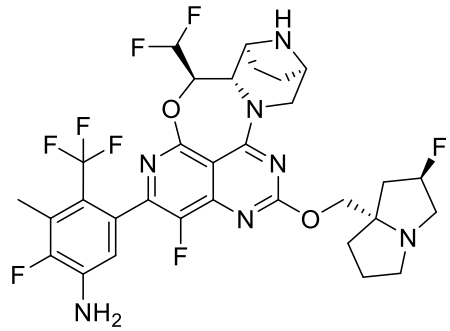
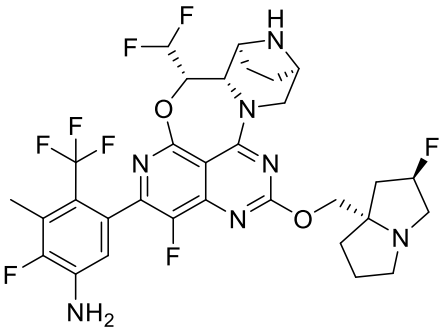
| | |
|---|---|
| 215 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7°(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5°,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10°,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 216 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 217 |  <br>4-((5*S*,*5aS*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-2,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 218 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

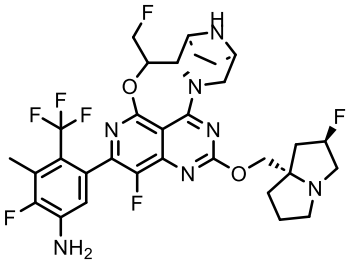
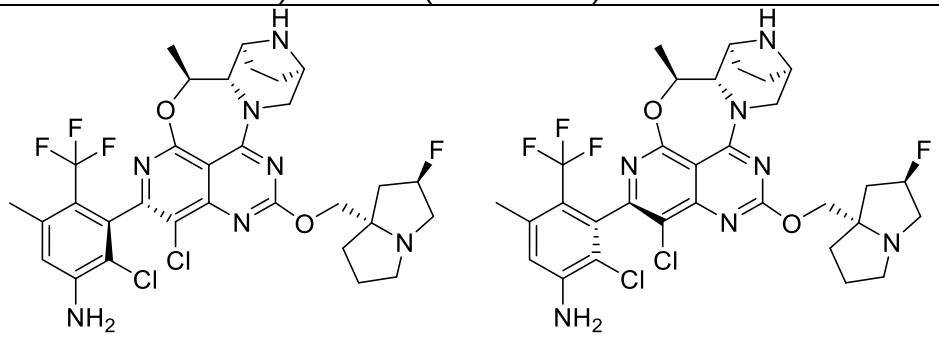
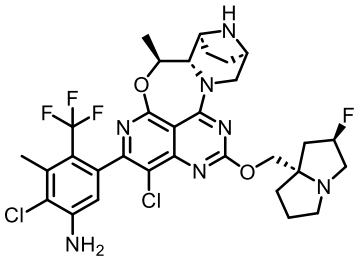
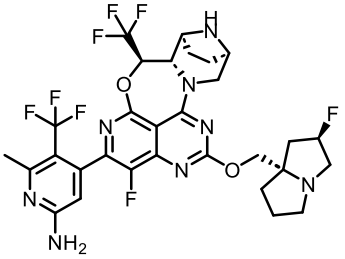
| | |
|---|---|
| 219 |  <br>3-fluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 220 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-li)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 221 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 222 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

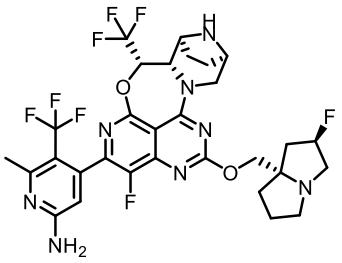
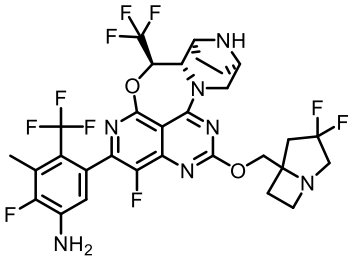
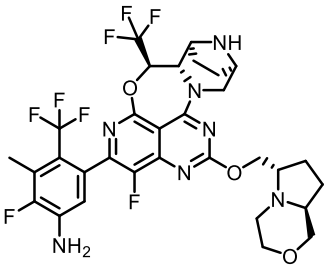
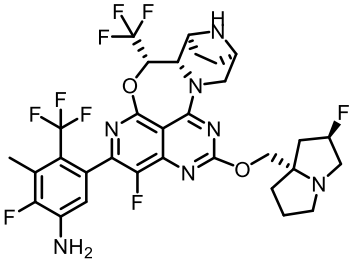
| | |
|---|---|
| 223 |  <br>4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 224 |  <br>2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 225 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-Difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2,6-difluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 226 |  <br>2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |

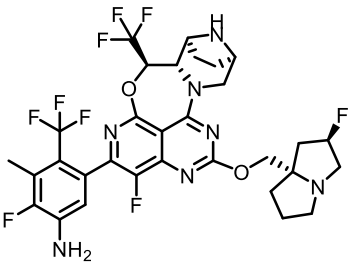
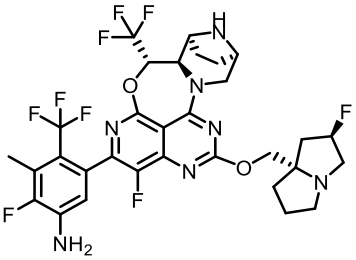
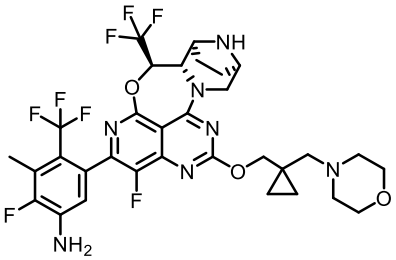
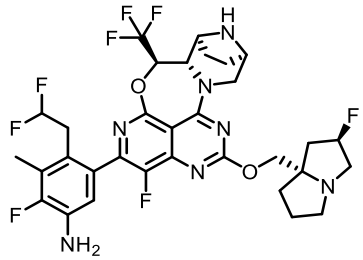
| | |
|---|---|
| 227 |  <br>3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro [ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 228 |  <br>2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 229 |  <br>2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((*S*,*Z*)-2-(fluorometilen)tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 230 |  <br>(5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-2-(2,2-difluoroetil)-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo |

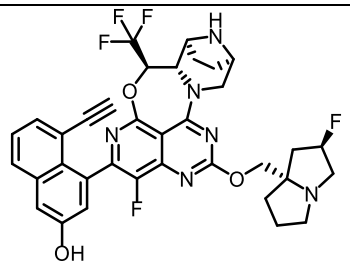
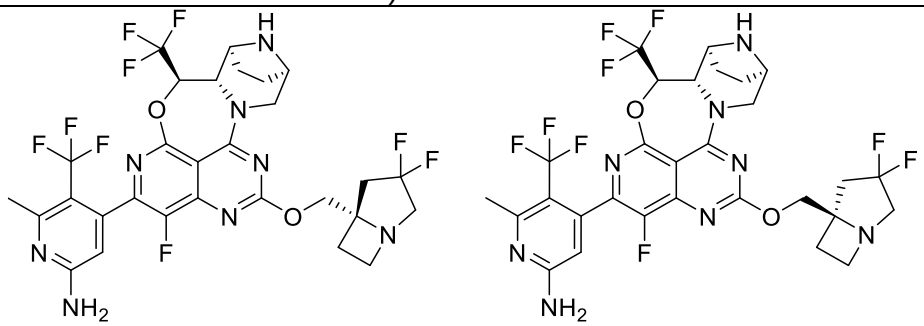
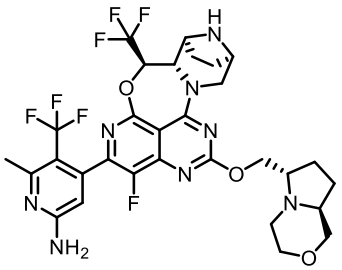
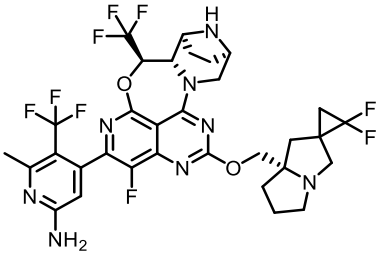
| | |
|---|---|
| 231 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina |
| 232 |  <br>3-etil-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 233 |  <br>3-ciclopropil-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina |
| 234 |  <br>2-fluoro-5-(1-fluoro-11-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6-dimetil-5,5a,6,7,8,9-hexahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**cuatro isómeros**) |

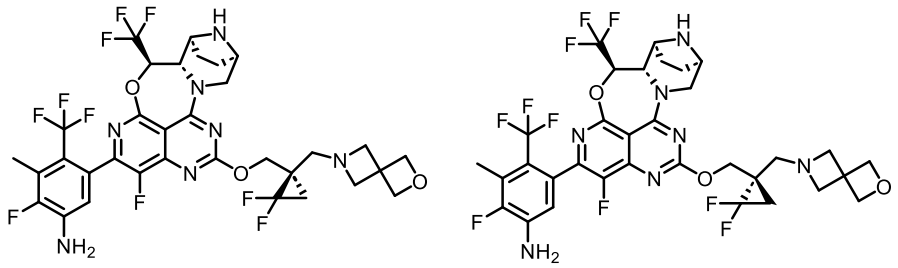
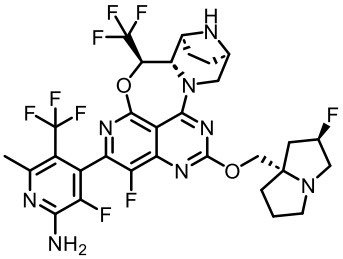
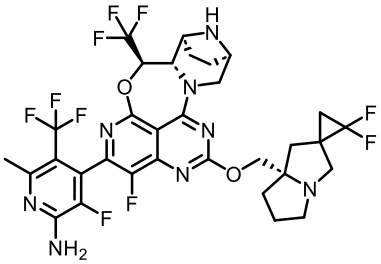
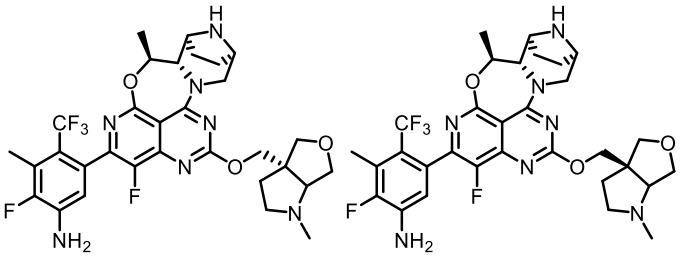
| | |
|---|---|
| 235 |   2-fluoro-5-((5a*S*)-1-fluoro-11-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5,5a,6,7,8,9-hexahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 236 |  2-fluoro-5-((5a*S*,6*S*,9*S*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,15-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 237 |   2-fluoro-5-((5a*R*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |
| 238 |   5-((6*S*,9*R*)-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |

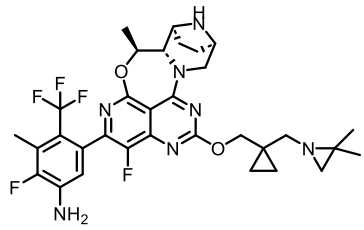
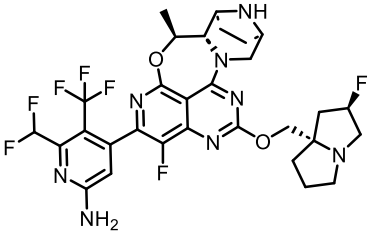
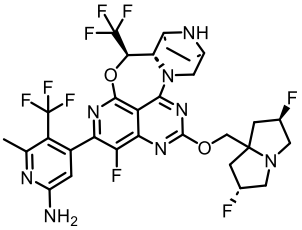
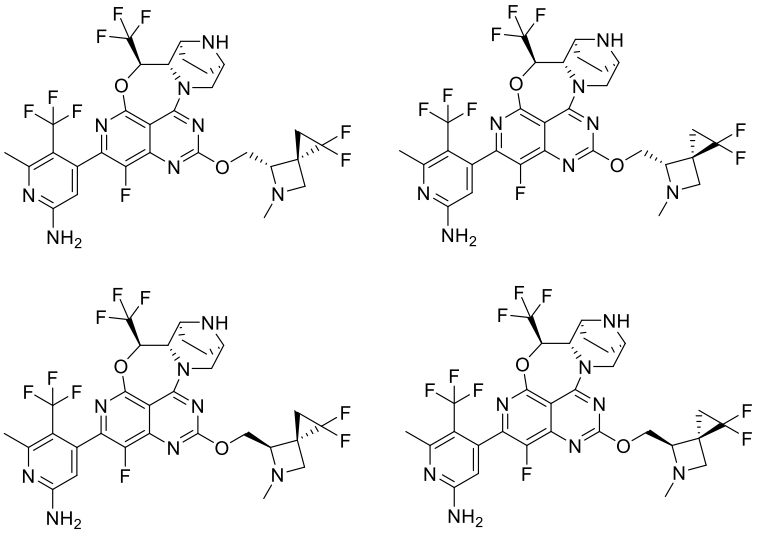
| | |
|---|---|
| 239 |  <br>2-fluoro-5-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-(fluorometil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 240 |  <br>2-cloro-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos atropisómeros**) |
| 241 |  <br>2-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 242 |  <br>4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]piridin-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

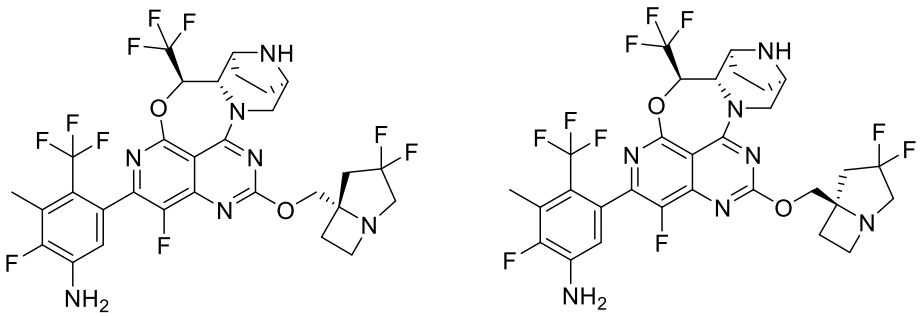
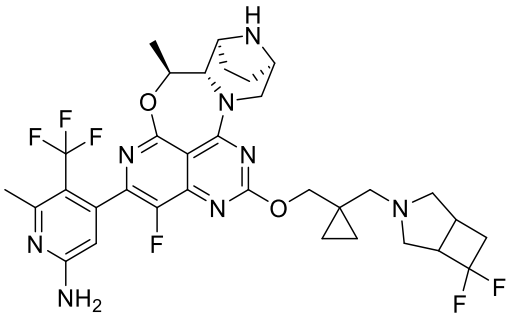
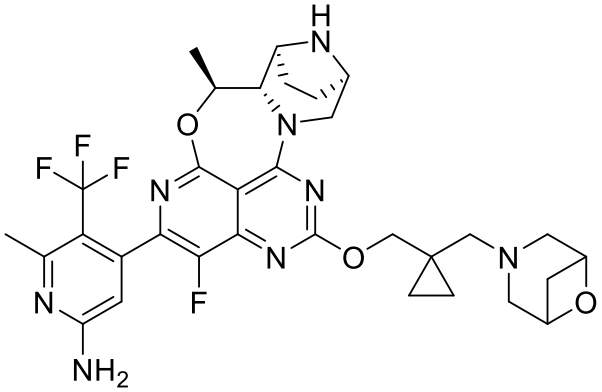
| | |
|---|---|
| 243 |  <br>4-((6R,9S)-1-fluoro-12-(((2S,7aR)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 244 |  <br>5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**mezcla de dos diastereómeros**) |
| 245 |  <br>2-fluoro-5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 246 |  <br>2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |

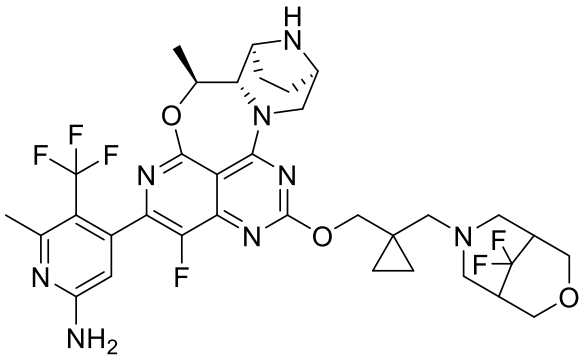
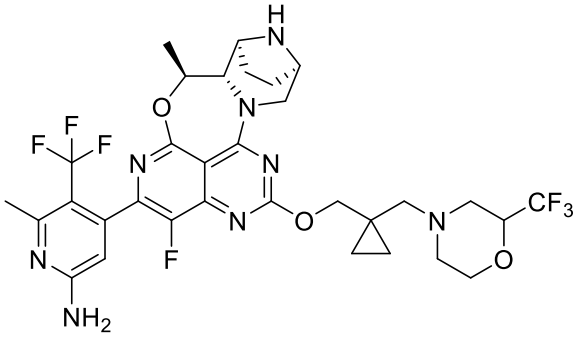
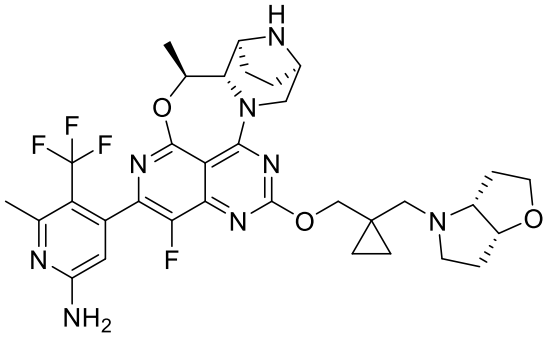
| | |
|---|---|
| 247 |  <br>2-fluoro-5-((5R,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 248 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*, 5a*R*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 249 |  <br>2-fluoro-5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometilo)anilina |
| 250 |  <br>4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizina-7a (5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metilanilina |

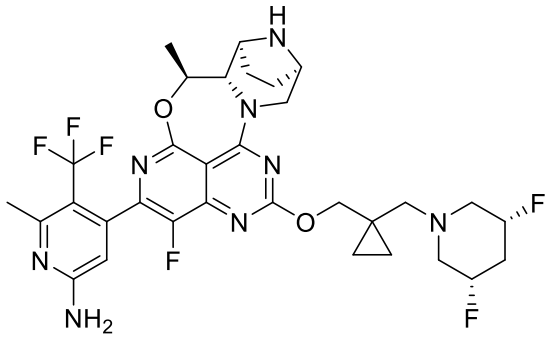
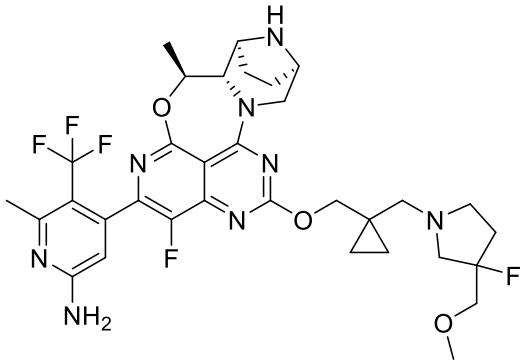
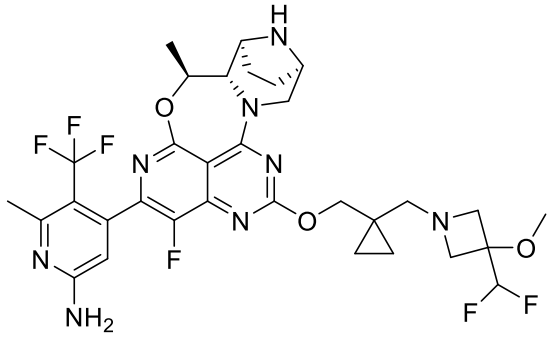
| | |
|---|---|
| 251 |  <br>5-etinil-4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol |
| 252 |  <br>4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**dos isómeros**) |
| 253 |  <br>4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-Fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il) metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 254 |  <br>4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizina]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

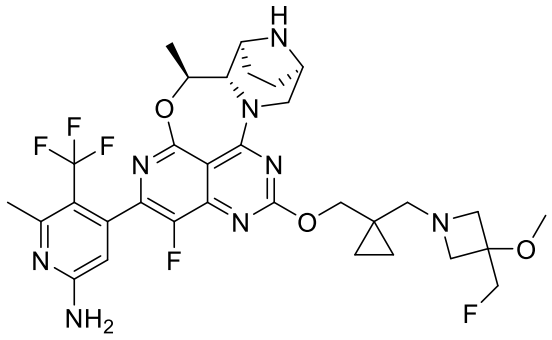
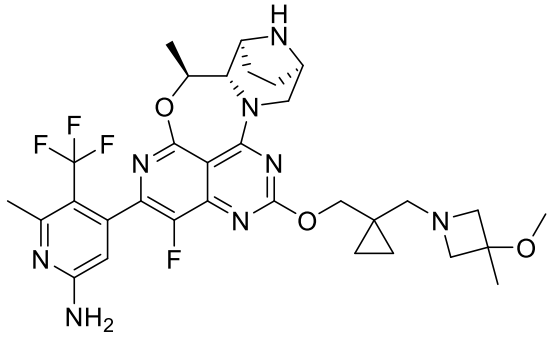
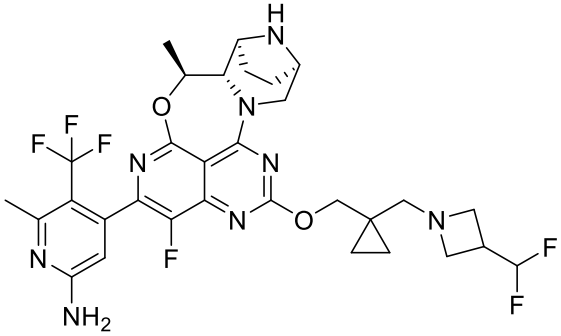
| | |
|---|---|
| 255 |  <br>5-((5R,5aS,6S,9R)-12-(((R)-1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil) metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto [1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**mezcla y dos diastereómeros separados**) |
| 256 |  <br>3-fluoro-4-((5R,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 257 |  <br>4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizina]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 258 |  <br>2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-b]pirrol-3a(4*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos isómeros**) |

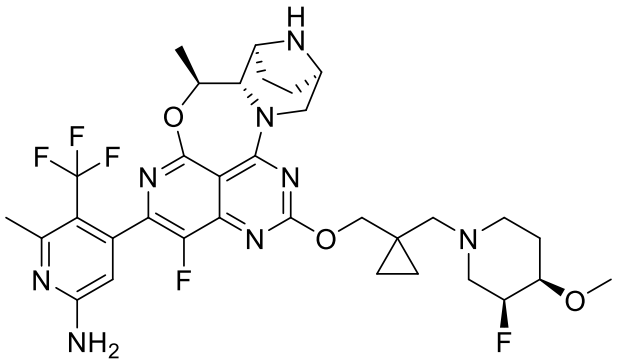
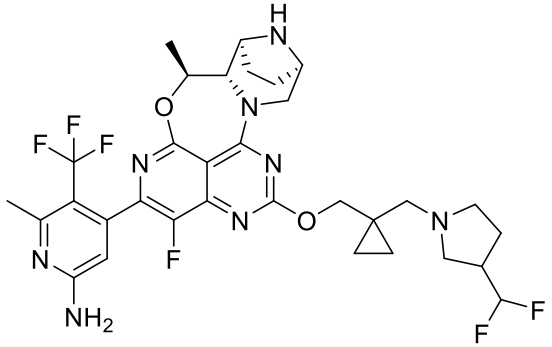
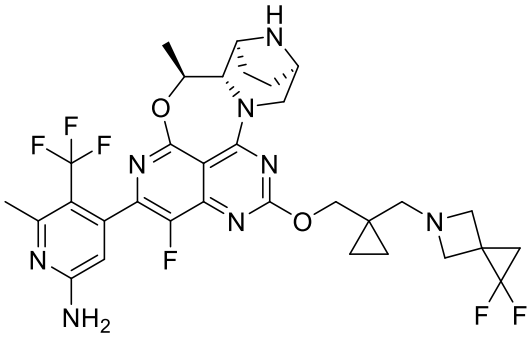
| | |
|---|---|
| 259 |  <br>5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2,2-dimetilaziridin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina |
| 260 |  <br>6-(difluorometil)-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 261 |  <br>4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 262 |  <br>4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1,1-difluoro-5-metil-5-azaspiro[2.3]hexan-4-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**cuatro isómeros**) |

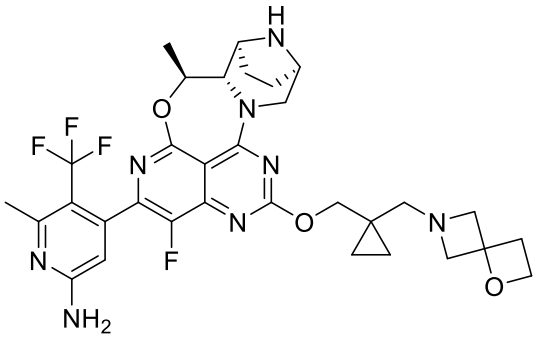
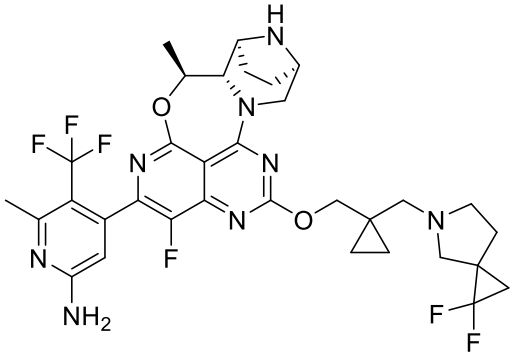
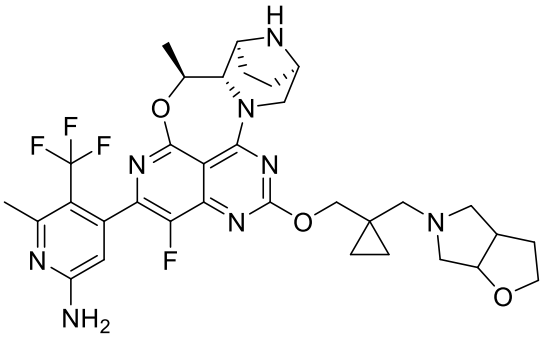
| | |
|---|---|
| 263 |  <br>5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (**dos diastereómeros**) |
| 264 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 265 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

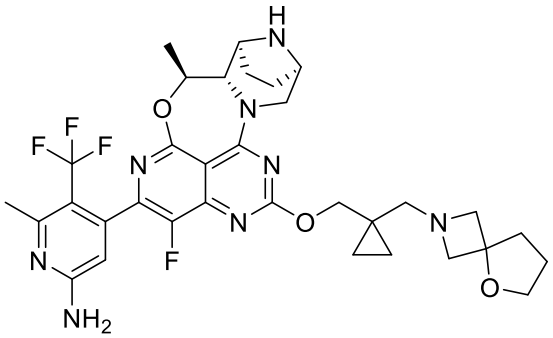
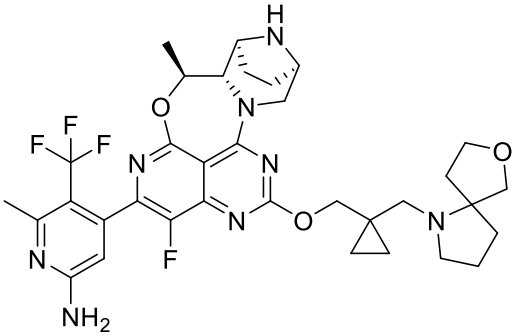
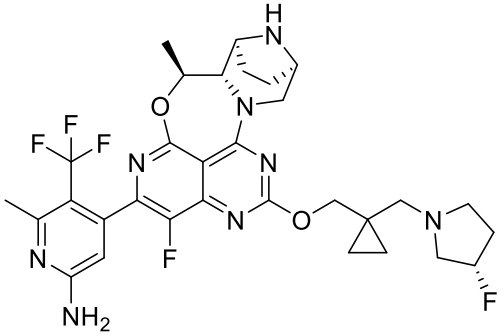
| | |
|---|---|
| 266 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((9,9-difluoro-3-oxa-7-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 267 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((2-(trifluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridn-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 268 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((3aR,6aR)-hexahidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-4-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

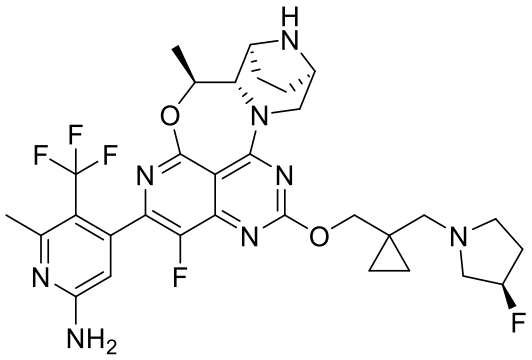
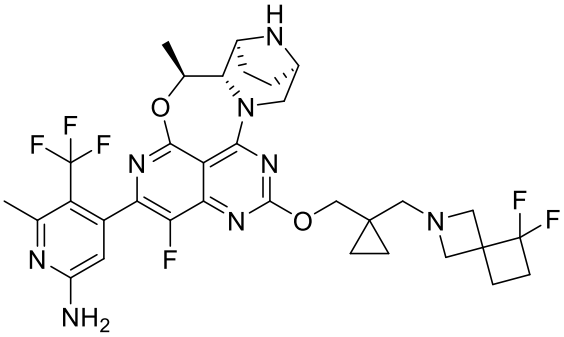
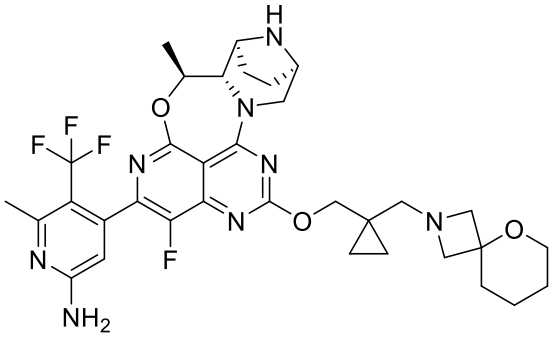
| | |
|---|---|
| 269 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-(((3S,5R)-3,5-difluoropiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 270 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((3-fluoro-3-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 271 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(difluorometil)-3-metoxiazetidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

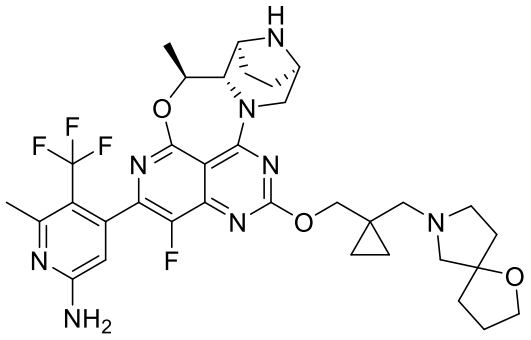
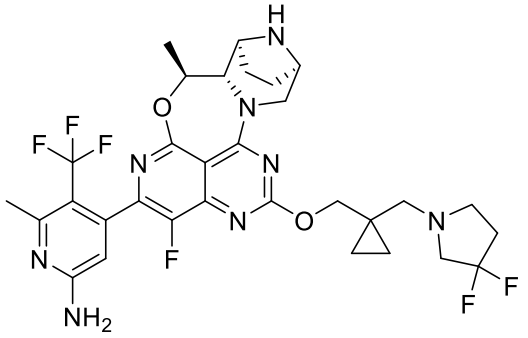
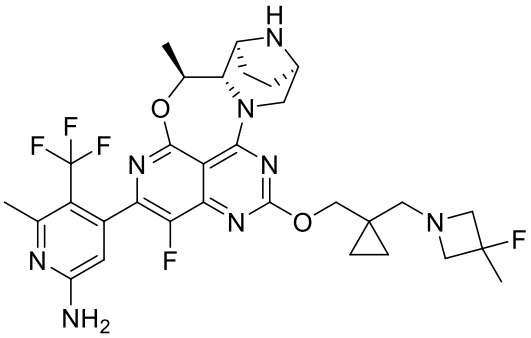
| | |
|---|---|
| 272 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((3-(fluorometil)-3-metoxiazetidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 273 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 274 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(difluorometil)eptaleno-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

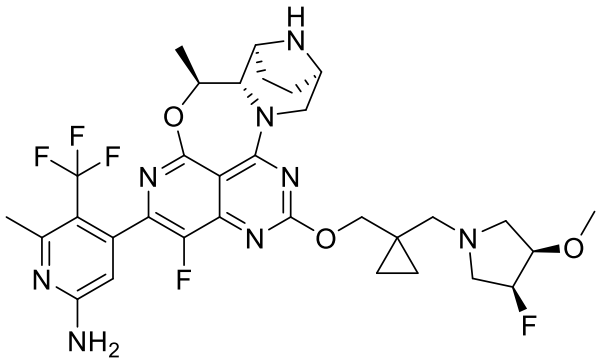
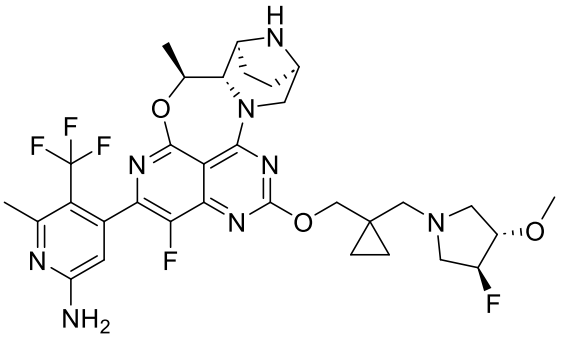
| | |
|---|---|
| 275 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((3S,4R)-3-fluoro-4-metoxipiperidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 276 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 277 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-difluoro-5-azaspiro[2.3]hexan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

| | |
|---|---|
| 278 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 279 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1,1-difluoro-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 280 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((hexahidro-5H-furo[2,3-c]pirrol-5-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |

| | |
|---|---|
| 281 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 282 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 283 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

| | |
|---|---|
| 284 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 285 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((5,5-difluoro-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 286 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((5-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

| | |
|---|---|
| 287 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (**mezcla de diastereómeros**) |
| 288 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-12-((1-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 289 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-((3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

| | |
|---|---|
| 290 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((3S,4R)-3-fluoro-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |
| 291 |  <br>4-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-((1-(((3S,4S)-3-fluoro-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina |

[0140] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 1-36, 38-45, 47-62, 64-108, 110-146 y 149-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0141] En modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 1-36, 38-45, 47-62, 64-108 y 110-125 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0142] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 126-146 y 149-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0143] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 15, 24, 26, 29, 31-32, 57-59, 61-62, 64-66, 75-76, 91, 96, 104, 106, 111, 113, 118-124, 126-146, 149-156, 158-175, 181, 183, 186, 190-192, 195, 200, 204, 224-225, 228-229, 232-239, 241, 244-250, 255, 258-259 y 263 en la Tabla 1 o un

estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0144] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 12-18, 23-24, 26, 29, 31-36, 57-58, 60-62, 64-77, 90-97, 100-102, 104, 108, 111, 113, 115, 118-146, 149-175, 181-183, 186-187, 190, 195, 200, 204, 224-232, 234-239, 241, 244-250, 255, 258-259, y 263 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0145] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 13-14, 16-18, 23-24, 26, 29, 31-34, 36, 57-62, 64-72, 74, 76, 91-104, 106-108, 111, 113, 115, 117-146, 149-154, 157, 159-174, 199, 200, 224-229, 234-241, 244-249, 255, 258-259 y 263 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0146] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 12-18, 23-24, 26, 29, 31-36, 42-45, 47-48, 52, 57-58, 60-78, 84-88, 90-97, 100-104, 106, 108, 111-113, 115, 118-146, 149-175, 177-178, 181-183, 185-187, 189-192, 194-195, 197-200, 203-232, 234-250 y 252-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0147] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 13-14, 16-18, 23-24, 26, 29, 31-34, 36, 42-45, 47-48, 52, 57-62, 64-72, 74, 76, 84-88, 91-104, 106-108, 111, 113, 115, 117-146, 149-154, 157, 159-174, 199, 200, 224-229, 234-241, 244-249, 255, 258-259 y 263 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0148] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 42-45, 47-48 y 52 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0149] En un modo de realización es un compuesto seleccionado de los compuestos 112, 205-218, 242-243, 252-254, 261-262 y 264-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

***Síntesis de los compuestos***

[0150] Los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento de la presente divulgación se pueden elaborar mediante una variedad de

procedimientos representados en los esquemas ilustrativos de reacción de síntesis que se muestran y se describen a continuación. Los materiales de inicio y reactivos usados para preparar estos compuestos generalmente están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica que siguen los procedimientos indicados en las referencias, tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley y Sons: New York, vol. 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª edición Wiley-VCH, Nueva York 1999; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost y I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds.) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley y Sons: New York, 1991, vol. 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones sintéticas son meramente ilustrativos de algunos procedimientos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico descritos en el presente documento, y se pueden realizar varias modificaciones a estos esquemas de reacciones sintéticas y se sugerirán a los expertos en la técnica habiéndose referido a la divulgación contenida en el presente documento.

[0151] Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la sintetización de los compuestos descritos en el presente documento y los reactivos e intermediarios necesarios incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª ed., John Wiley and Sons (1999); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y sus ediciones posteriores.

[0152] Los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento pueden prepararse en forma individual o como colecciones de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1000 compuestos o de 10 a 100 compuestos. Las colecciones de compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento de las fórmulas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante un enfoque combinatorio de división y mezcla

o mediante múltiples síntesis paralelas usando, por ejemplo, química de fase de solución o fase sólida. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, en el presente documento se proporciona una colección de compuestos que comprende al menos 2 compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento.

[0153] Los ejemplos proporcionan procedimientos de ejemplo para preparar compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento. Aunque en los ejemplos se representan y analizan materiales de inicio y reactivos específicos, otros materiales de inicio y reactivos pueden sustituirse para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos de ejemplo preparados mediante los procedimientos descritos también se pueden modificar en vista de la presente divulgación usando química convencional.

[0154] Al preparar los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermediarios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos aminoprotectores adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se puede determinar fácilmente. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Nueva York, 1991.

[0155] En los procedimientos para preparar compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de inicio. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en el estado de la técnica. Típicamente

dichas separaciones involucran extracción multifase, cristalización de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier cantidad de procedimientos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; procedimientos y aparatos de cromatografía de líquidos de presión alta, media y baja; análisis a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y ultrarrápida.

[0156] Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o de otro modo volver separable un producto deseado, material de inicio sin reaccionar, reacción por producto, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. De forma alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres de corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares. La selección de procedimientos adecuados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados, tal como, el punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción de múltiples fases y similares.

[0157] Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas y físicas mediante procedimientos tales como cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros se pueden separar mediante conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Asimismo, algunos de los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos). Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

[0158] Un estereoisómero simple, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. “Stereochemistry of Organic compuestos,” John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritas en el presente documento se pueden separar y aislar mediante cualquier procedimiento adecuado, que incluye: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccional u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos quirales de derivatización, separación de los diastereómeros, y conversión a los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Ver: “Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology”, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

[0159] De acuerdo con el procedimiento (1), las sales diastereoméricas se pueden formar mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, a-metil-b-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas se pueden inducir para separarse mediante cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos quirales carboxílicos o sulfónicos, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede producir la formación de las sales diastereoméricas.

[0160] De forma alternativa, mediante el procedimiento (2), el sustrato que se debe resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley y Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar al reaccionar los compuestos asimétricos con reactivos quirales de derivatización enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo y luego la separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento para determinar la pureza óptica implica elaborar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, (-) cloroformiato de mentilo en presencia de base o éster de Mosher, a-metoxi-a-(trifluorometil)fenil acetato (Jacob III. J. Org.

Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica y analizar el espectro de $^{1}$H RMN para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía normal y de fase inversa siguiendo los procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Mediante el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar mediante cromatografía usando una fase quiral estacionaria ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

[0161] Las reacciones químicas descritas en el presente documento se pueden adaptar fácilmente para preparar otros compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento se puede llevar a cabo exitosamente mediante las modificaciones evidentes para expertos en la técnica, por ejemplo, al proteger adecuadamente los grupos de interferencia, al usar otros reactivos adecuados conocidos la técnica distintos de los descritos o al realizar modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. De forma alternativa, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento.

***Formulaciones farmacéuticas***

[0162] En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0163] Los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Por lo tanto, en el presente documento también

se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0164] Una formulación típica se prepara al mezclar un compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento y un excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hidrosolubles y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El excipiente particular usado dependerá de los medios y propósito por el cual se aplica el compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento. Los disolventes generalmente se seleccionan en función de los disolventes reconocidos como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles con agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

[0165] Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia del principio activo (es decir, compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento o una forma estabilizada de los mismos (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento se formula generalmente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosis fácilmente

controlable del fármaco y para permitir que el paciente cumpla con el régimen prescrito.

[0166] La composición farmacéutica (o la formulación) puede envasarse, para su aplicación, en una variedad de formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositada la formulación farmacéutica de forma adecuada. Los recipientes adecuados incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sachets, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un dispositivo a prueba de manipulación indebida, para evitar el acceso no deseado al contenido del envase. Además, en el recipiente se ubica una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias adecuadas.

[0167] Las formulaciones farmacéuticas del compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento se pueden preparar para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos que tiene el grado de pureza deseado se puede mezclar opcionalmente con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16.ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. La formulación puede llevarse a cabo mediante mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso en particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. Por ejemplo, una formulación en un tampón de acetato a pH 5 puede ser un modo de realización adecuado.

[0168] Normalmente, la composición farmacéutica se puede almacenar como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

[0169] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser formuladas, dosificadas y administradas de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, cronogramas, curso, vehículos y vía de administración, de acuerdo con las buenas prácticas médicas. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular en tratamiento, el mamífero particular en tratamiento, la afección

clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el cronograma de administración y otros factores conocidos por los profesionales de la salud. La cantidad eficaz del compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos que se debe administrar se regirá por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para mejorar o tratar el trastorno hiperproliferativo.

[0170] Como proposición general, la cantidad inicial eficaz desde el punto de vista farmacéutico del compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir, de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, en donde el intervalo inicial típico del compuesto usado es de 0,3 a 15 mg/kg/día. En otro modo de realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende una cantidad eficaz de un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento en una cantidad de aproximadamente: 1 mg-10 mg; 10 mg-25 mg; 20 mg-50 mg; 50 mg-75 mg; 70 mg-100 mg;100 mg-150 mg; 100 mg-200 mg; 100 mg-500 mg; 200 mg-500 mg; 250 mg-500 mg; 500 mg-1000 mg; o 750 mg-1000 mg.

[0171] Los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol fenólico, butílico o bencílico; parabenos de alquilo tales como parabeno de metilo o propilo; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos de proteína Zn); y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEENÔ, PLURONICSÔ o

polietilenglicol (PEG). Los ingredientes activos farmacéuticos también pueden estar contenidos en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacilato), respectivamente, en sistemas coloidales de liberación del fármaco (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

[0172] Se pueden realizar preparaciones de liberación mantenida de compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación mantenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento, cuyas matrices tienen forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación mantenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), polilactidas (US 3773919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilenvinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como LUPRON DEPOTÔ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0173] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración que se detallan en el presente documento. Ventajosamente, las formulaciones pueden estar presentes en una forma de dosis unitaria y se pueden preparar mediante cualquier procedimiento. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan mediante la mezcla minuciosa y uniforme del ingrediente activo con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, se conforma el producto.

[0174] Las formulaciones de un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento adecuadas para administración oral pueden prepararse como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, obleas o

comprimidos, en donde cada una contiene una cantidad predeterminada de dicho compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos. Los comprimidos compactados pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y se formulan opcionalmente a fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos. Pueden prepararse comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elíxires para uso oral. Las formulaciones de compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento para la elaboración de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en una mezcla con un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con cera.

[0175] Para tratamientos de ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, de 0,075

a 20 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. De forma alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400), y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera conveniente un compuesto que mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase oleosa de las emulsiones de composiciones proporcionadas en el presente documento puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender solamente un emulgente, también comprende, de manera conveniente, una mezcla de al menos un emulgente con una grasa o un aceite, o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulgente hidrófobo junto con un emulgente lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulgente(s) con o sin el(los) estabilizador(es) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas. Los emulgentes y los estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación descrita anteriormente incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

[0176] Las suspensiones acuosas que comprenden un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento pueden contener los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga

(por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0177] Las composiciones farmacéuticas de un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos como se describe en el presente documento pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, tal como una solución en 1,3-butandiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear, se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, habitualmente se pueden usar aceites estériles y fijos como medio de suspensión o disolvente. Con este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico también se pueden usar en la preparación de inyectables.

[0178] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosis única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación lenta para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad de materiales portadores apropiada y conveniente que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso: peso(p/p)). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades medibles con facilidad para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución a fin de producir una infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/h.

[0179] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener

antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que logran que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[0180] Las formulaciones adecuadas para administración tópica en los ojos también incluyen gotas oftálmicas en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Preferentemente, el ingrediente activo está presente en tales formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20 % p/p, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a 10 % p/p, por ejemplo, aproximadamente 1,5 % p/p.

[0181] Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, en general, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

[0182] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0183] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (que incluyen tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos utilizados hasta la fecha en el tratamiento o trastornos de profilaxis como se describe a continuación.

[0184] Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverizador que contienen, además del ingrediente activo, tales portadores considerados apropiados.

[0185] Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del

portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones preferentes de dosis unitaria son aquellas que contienen una dosis del ingrediente activo diaria o subdosis unitaria diaria, como se describió anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma.

[0186] En un modo de realización, el compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos se formula como un profármaco. El término profármaco, como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o escindir en condiciones biológicas para proporcionar el compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos. Un profármaco como se define en el presente documento incluye derivados que comprenden una o más porciones que modulan o mejoran una o más propiedades físicas, fisiológicas o farmacéuticas, tales como, pero sin limitarse a, solubilidad, permeabilidad, absorción, biodistribución, estabilidad metabólica, aparición de acción o alguna otra propiedad relacionada con el fármaco y se transforma al bioactivo o sustancia más activa biológicamente como se proporciona en el presente documento. En un modo de realización, un profármaco en el presente documento no tiene actividad biológica hasta la liberación del compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

***Procedimientos de administración***

[0187] Los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada para la afección que se debe tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa (IV), intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. En un modo de realización, un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento se administran por vía oral o IV. Para el tratamiento inmunodepresor local, los compuestos se pueden administrar mediante administración intralesional, que incluye perfundir o, de otra manera, poner en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Cabe destacar que la vía preferente puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor.

Cuando el compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos se administra por vía oral, se puede formular como una pastilla, cápsula, comprimido, etc., con un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Cuando el compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos se administra de manera parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral aceptable desde el punto de vista farmacéutico y en una forma inyectable de dosis unitarias, como se detalla a continuación.

[0188] Por tanto, en un aspecto en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En un modo de realización, los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento se administran como composiciones farmacéuticas capaces de administrarse a un sujeto de manera por vía oral o parenteral. Los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento se pueden formular para su uso tópico o parenteral cuando el compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos se disuelve o de otro modo se suspende en una solución adecuada para inyecciones, suspensiones, jarabes, cremas, pomadas, geles, aerosoles, soluciones y emulsiones.

[0189] La administración oral puede promover el cumplimiento por parte del paciente con la toma del compuesto (por ejemplo, formulado como una composición farmacéutica), y de este modo aumentar el cumplimiento y la eficacia. Las composiciones farmacéuticas orales que comprenden un compuesto descrito en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, recubiertos, no recubiertos y masticables) y cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas recubiertas entéricas y cápsulas de liberación mantenida). Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión directa, mediante granulación en húmedo o mediante granulación en seco. Las composiciones farmacéuticas orales que comprenden un compuesto descrito en el presente documento se pueden formular para liberación retardada o prolongada.

[0190] Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg de un compuesto descrito en el presente documento. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez por día (QID), dos veces por día (BID), o con mayor frecuencia, en dependencia de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Administración como se usa en el presente documento se refiere a la frecuencia de la dosificación y no, por ejemplo, a la cantidad de unidades individuales que un paciente descrito en el presente documento debe tomar para una dosis. Por tanto, en algunos modos de realización, un paciente puede tomar dos o más unidades de dosificación (por ejemplo, dos o más pastillas/comprimidos/cápsulas) QD. Además, los factores de toxicidad pueden influenciar en el régimen de dosis y administración. Cuando se administran por vía oral, la pastilla, cápsula o el comprimido se pueden ingerir diariamente o con menor frecuencia durante un periodo de tiempo específico. El régimen se puede repetir durante una cantidad de ciclos de tratamiento.

***Procedimientos de tratamiento y usos***

[0191] Los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento son útiles como inhibidores de Ras. En un aspecto, los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento son útiles como inhibidores de KRas. En un aspecto, los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento son útiles como inhibidores de NRas. En un aspecto, los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento son útiles como inhibidores de HRas. En un modo de realización, los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento son útiles como inhibidores de Ras G12D e inhibidores de KRas G12D.

[0192] En el presente documento se proporcionan procedimientos para poner en contacto una célula, tal como una célula *ex vivo*, con un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento, para inhibir la

actividad Ras (por ejemplo, actividad KRas) en la célula. En otro modo de realización, la actividad es la actividad KRas G12D mutante.

[0193] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para tratar un tipo de cáncer que comprende una mutación KRas, en donde el procedimiento comprende administrar a un paciente que tiene dicho cáncer, una cantidad eficaz de un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En un modo de realización, la mutación KRas es una mutación $KRas^{G12D}$.

[0194] En un modo de realización, los procedimientos comprenden además evaluar una muestra (por ejemplo, como se establece en el presente documento) del paciente antes de la administración de un compuesto o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descritos en el presente documento para determinar la ausencia o presencia de una mutación $KRas^{G12D}$. En un modo de realización de este tipo, un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos o composición farmacéutica descritos en el presente documento se administra al paciente después de determinar que la muestra del paciente es positiva para (por ejemplo, la presencia de) una mutación $KRas^{G12D}$.

[0195] Los procedimientos de tratamiento de un cáncer descrito en el presente documento se relacionan con el tratamiento de cánceres tales como la leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, cáncer teratoideo atípico tumor rabdoide, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres de la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal extrahepático in situ (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del CNS, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer ocular, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar,

cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cáncer de cavidad oral, carcinoma lobulillar in situ (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto, carcinoma de línea media, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer oral, cáncer de orofaringe, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales de la infancia, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus.

[0196] En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer apendicular o cáncer de páncreas. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de pulmón o cáncer de colon. El cáncer de pulmón puede ser adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células no microcíticas (NSCLC) o cáncer de pulmón de células microcíticas (SCLC). En un modo de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas. En un modo de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

[0197] Los procedimientos proporcionados en el presente documento también pueden comprender evaluar una muestra del paciente antes de la administración de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto

de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento para determinar la ausencia o presencia de una mutación $KRas^{G12D}$. En un modo de realización, un compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos o composición farmacéutica se administra al paciente después de que la muestra del paciente evidencia la presencia de una mutación $KRas^{G12D}$. En un modo de realización, un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento no se administra a menos que una muestra de paciente comprenda una mutación $KRas^{G12D}$.

[0198] En un modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de pulmón o cáncer colorrectal. En otro modo de realización, el cáncer es independiente del tejido (comprende una mutación $KRas^{G12D}$). En un modo de realización de este tipo, el cáncer de páncreas, cáncer de pulmón o cáncer colorrectal comprende una mutación $KRas^{G12D}$.

[0199] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para tratar cáncer de pulmón que comprende una mutación $KRas^{G12D}$ en un paciente que tiene dicho cáncer. En un modo de realización de este tipo, hay un procedimiento (M1) para tratar el cáncer de pulmón que comprende una mutación $KRas^{G12D}$ en un paciente que tiene dicho cáncer de pulmón, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos (o una composición farmacéutica que comprende lo mismo) descrita en el presente documento. En un modo de realización, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón de células no microcíticas (NSCLC). En un modo de realización, el cáncer de pulmón es adenocarcinoma, NSCLC, carcinoma de pulmón de células escamosas (SCLC) o carcinoma de pulmón de células grandes. En un modo de realización, el cáncer de pulmón es adenocarcinoma, NSCLC, o SCLC. En otro modo de realización, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón de células pequeñas. En aún otro modo de realización, el cáncer de pulmón son tumores glandulares, tumores carcinoides o carcinomas indiferenciados. El cáncer de pulmón puede ser cáncer de pulmón en estadio I o II. En un modo de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de estadio III o IV. Los procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen la administración del compuesto como un tratamiento de 1 L.

[0200] Todavía se proporcionan adicionalmente en el presente documento procedimientos para tratar el cáncer de páncreas que comprenden una mutación

$KRas^{G12D}$ en un paciente que tiene dicho cáncer de páncreas. En un modo de realización de este tipo, hay un procedimiento (M2) de cáncer de pulmón de páncreas que comprende una mutación $KRas^{G12D}$ en un paciente que tiene cáncer de páncreas, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento. En un modo de realización, el paciente se trató previamente con radiación y uno o más agentes quimioterapéuticos. En un modo de realización, el cáncer de páncreas es de estadio 0, I o II. En un modo de realización, el cáncer de páncreas es el cáncer de páncreas de estadio III o IV.

[0201] En la presente también se proporcionan procedimientos para tratar el cáncer de colon que comprende una mutación $KRas^{G12D}$ en un paciente que tiene dicho cáncer de colon. En un modo de realización de este tipo, se describe un procedimiento (M3) para tratar el cáncer de colon que comprende una mutación $KRas^{G12D}$ en un paciente que tiene dicho cáncer de colon, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento. En un modo de realización, el cáncer de colon es de estadio I o II. En otro modo de realización, el cáncer de colon es de estadio III o estadio IV.

[0202] En un modo de realización de los procedimientos M1, M2, yM3 como se describe en el presente documento, el procedimiento comprende, además:

(a) determinar la ausencia o presencia de una mutación $KRas^{G12D}$ en una muestra tomada de un paciente con un presunto cáncer diagnosticado; y

(b) administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descrito en el presente documento.

[0203] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para tratar cáncer agnóstico de tejido que comprende una mutación $KRas^{G12D}$. En un modo de realización de dichos procedimientos, el procedimiento comprende:

(a) determinar la ausencia o presencia de una mutación $KRas^{G12D}$ en una muestra tomada de un paciente con un presunto cáncer diagnosticado; y

(b) administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descrito en el presente documento.

[0204] En un modo de realización de dichos procedimientos, al paciente se le diagnostica un cáncer descrito en el presente documento. En otro modo de realización de dichos procedimientos, la muestra es una muestra tumoral tomada del sujeto. En un modo de realización de este tipo, la muestra se toma antes de la administración de cualquier tratamiento. En otro modo de realización de este tipo, la muestra se toma antes de la administración de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descrito en el presente documento y después de la administración de otro agente quimioterapéutico. En otro modo de realización de dichos procedimientos, el compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descritos en el presente documento se administra como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, por vía oral o IV).

[0205] En el presente documento también se proporciona un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo para su uso como una sustancia terapéuticamente activa. En un modo de realización de este tipo, el compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo puede ser para el tratamiento terapéutico de un cáncer que comprende una mutación $KRas^{G12D}$.

[0206] En el presente documento además se proporciona un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un cáncer que comprende una mutación $KRas^{G12D}$. En un modo de realización, el compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de un cáncer que comprende una mutación $KRas^{G12D}$. En el presente documento además se proporcionan usos de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo como se describe en el presente documento, en la elaboración de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

[0207] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para inhibir la metástasis tumoral, en donde el procedimiento comprende administrar a un paciente que tiene un tumor una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento. En un modo de realización, la inhibición es de un tumor que comprende una mutación $KRas^{G12D}$. En

otro modo de realización, inhibir metástasis tumoral en un paciente descrito en el presente documento produce reducción del tamaño del tumor. En otro modo de realización, inhibir metástasis tumoral en un paciente descrito en el presente documento produce la estabilización (por ejemplo, sin crecimiento adicional) del tamaño del tumor. En otro modo de realización, inhibir metástasis tumoral en un paciente descrito en el presente documento produce remisión del cáncer y/o sus síntomas.

[0208] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para inhibir la proliferación de una población celular, en donde el procedimiento comprende poner en contacto la población celular con un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento. En un modo de realización, la población celular está en un paciente humano. En otro modo de realización, la población celular comprende una mutación $KRas^{G12D}$.

[0209] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para inhibir KRas en un paciente que necesita tratamiento, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento. En un modo de realización, la KRas inhibida es $KRas^{G12D}$. En otro modo de realización, inhibir KRas produce reducción del tamaño del tumor. En otro modo de realización, inhibir KRas produce remisión del cáncer y/o sus síntomas.

[0210] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para regular la actividad de una proteína KRas mutante, en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar la proteína mutante con un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento. En un modo de realización, la proteína mutante comprende una mutación $KRas^{G12D}$. En un modo de realización, la actividad de KRas disminuye después del contacto con un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento. En otro modo de realización, la regulación por disminución de la actividad de la proteína KRas mutante trata a un cáncer descrito en el presente documento en un paciente descrito en el presente documento. En otro modo de realización, la regulación por disminución de la actividad de la proteína KRas mutante produce reducción del tamaño del tumor. En otro modo de realización, la

regulación por disminución de la actividad de la proteína KRas mutante produce remisión de un cáncer descrito en el presente documento y/o sus síntomas.

[0211] En algunos modos de realización, los procedimientos proporcionados en el presente documento comprenden inhibir la actividad $KRas^{G12D}$ en una célula al poner en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de $KRas^{G12D}$ en dicha célula. En algunos modos de realización, los procedimientos proporcionados en el presente documento comprenden inhibir la actividad $KRas^{G12D}$ en un tejido al poner en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de $KRas^{G12D}$ en dicho tejido. En algunos modos de realización, los procedimientos proporcionados en el presente documento comprenden inhibir la actividad $KRas^{G12D}$ en un paciente descrito en el presente documento al poner en contacto dicho paciente con una cantidad de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento suficiente para inhibir la actividad de $KRas^{G12D}$ en dicho paciente.

[0212] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para preparar una proteína $KRas^{G12D}$ mutante marcada, en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar una proteína $KRas^{G12D}$ mutante con un compuesto marcado o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento para producir la proteína $KRas^{G12D}$ mutante marcada. En un modo de realización, el marcador es un agente de formación de imágenes. En un modo de realización, la $KRas^{G12D}$ marcada se puede usar para detectar la presencia o ausencia de la proteína Kras G12D mutante en una muestra de paciente, para detectar de este modo la presencia o ausencia de un cáncer mediado por KRas mutante.

[0213] En el presente documento también se proporcionan procedimientos para inhibir la señalización celular dependiente de Ras. En un modo de realización, los procedimientos comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de uno o más compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos divulgados en el presente documento. La inhibición de la transducción de señal mediada por Ras se puede

evaluar y demostrar con una amplia variedad de maneras conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen una demostración de (a) una disminución en la actividad GTPasa de Ras; (b) una disminución en la afinidad de unión a GTP o un aumento en la afinidad de unión a GDP; (c) un aumento en la K off del GTP o una disminución en la K off del GDP; (d) una disminución en los niveles de moléculas de transducción de la señalización corriente abajo en la vía de Ras, tal como una disminución en el nivel de pMEK; y/o (e) una disminución en la unión del complejo Ras en moléculas de señalización corriente abajo que incluyen, pero sin limitarse a, Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos disponibles comercialmente para determinar uno o más de los aspectos mencionados anteriormente.

[0214] Las mutaciones KRas, que incluyen mutantes G12D, también se identificaron en neoplasias malignas hematológicas (por ejemplo, tipos de cáncer que afectan la sangre, la médula espinal y/o los ganglios linfáticos). En consecuencia, determinados modos de realización se refieren a la administración de un compuesto divulgado o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo (por ejemplo, en forma de una composición aceptable desde el punto de vista farmacéutico) como se describe en el presente documento a un paciente que necesita el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. Dichas neoplasias malignas incluyen, pero no se limitan a, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos divulgados en la presente se pueden usar para el tratamiento de enfermedades, tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de linfocitos pequeños (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL) y/u otras leucemias. En otros modos de realización, los compuestos o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento de linfomas, tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

[0215] Determinar si un tumor o tipo de cáncer comprende una mutación $KRas^{G12D}$ se puede llevar a cabo mediante la evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína KRas, mediante la evaluación de la secuencia de aminoácidos de la proteína KRas o mediante la evaluación de las características de una proteína mutante KRas putativa. La secuencia de KRas humana de tipo silvestre (por ejemplo, N.º de acceso NP203524) se conoce en la técnica.

[0216] Los procedimientos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRas son conocidos por los expertos en la técnica. Estos

procedimientos incluyen, pero no se limitan a, ensayos de reacción en cadena de polimerasa-polimorfismos de longitud del fragmento de restricción (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de polimerasa-polimorfismo conformacional de cadena simple (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación de PCR, ensayos de amplificación de PCR específico de alelo mutante (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de unión a oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos de TaqMan, ensayos de genotipificación de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatriz. En algunos modos de realización, las muestras se evalúan para determinar mutaciones Kras G12d mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real se usan sondas fluorescentes específicas para la mutación KRas G12D. Cuando está presente una mutación, la sonda se une y se detecta la fluorescencia. En algunos modos de realización, la mutación $KRas^{G12D}$ se identifica usando un procedimiento de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, el exón 2 y/o el exón 3) en el gen KRas. Esta técnica identificará todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

[0217] Los procedimientos para determinar si un tumor o tipo de cáncer comprende una mutación $KRas^{G12D}$ pueden usar una variedad de muestras. En algunos modos de realización, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunos modos de realización, la muestra es una muestra de tumor/cáncer fresca. En algunos modos de realización, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunos modos de realización, la muestra es una muestra fijada en formalina y embebida en parafina. En algunos modos de realización, la composición se procesa en un lisado celular. En algunos modos de realización, la muestra se procesa en ADN o ARN.

[0218] En el presente documento también se proporcionan usos de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento, en la elaboración de un medicamento para tratar el cáncer. En algunos modos de realización, el medicamento se formula para administración por vía oral. En algunos modos de realización, el medicamento se formula para inyección (por ejemplo, administración IV). En algunos modos de realización, el cáncer comprende una mutación $KRas^{G12D}$. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal o cáncer de páncreas.

En un modo de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunos modos de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón. En algunos modos de realización, se proporcionan usos de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento, en la elaboración de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

***Terapias combinadas***

[0219] Los compuestos o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos descritos en el presente documento se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. El segundo compuesto de la formulación farmacéutica conjunta o régimen de administración conjunto tiene, preferentemente, una acción complementaria con el compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrita en el presente documento, de modo que no se perjudiquen entre sí. La politerapia puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que se generan al usar los compuestos por separado.

[0220] La politerapia se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la administración conjunta, usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que, preferentemente, hay un período de tiempo mientras ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

[0221] La politerapia en el presente documento comprende la administración de un compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento y el uso de al menos un procedimiento de tratamiento distinto. Las cantidades del compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento y el(los) otro(s) agente(s) activo(s) desde el punto de vista farmacéutico y la temporización relativa de la administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico conjunto deseado.

[0222] En diversos modos de realización del procedimiento, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un

inhibidor de fosfatidilinositol quinasa (PI3K), un inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF1R), un inhibidor de quinasa Janus (JAK), un inhibidor de quinasa Met, un inhibidor de quinasa de la familia SRC, un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK), un inhibidor de quinasa regulada por la señal extracelular (ERK), un inhibidor de topoisomerasa (tal como irinotecán o tal como etoposide o tal como doxorrubicina), un taxano (tal como agentes antimicrotúbulos que incluyen paclitaxel y docetaxel), un agente antimetabolitos (tal como 5-FU o tal como gemcitabina), o un agente alquilante (tal como cisplatino o tal como ciclofosfamida), o un taxano.

[0223] En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tal como erlotinib o tal como afatinib. En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es gefitinib, osimertinib o dacomitinib. En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal tal como cetuximab (Erbitux) o panitumumab (Vectibix). En algunos modos de realización, el inhibidor de GFR es un inhibidor dual o pan-HER. En otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), tal como GDC-0077, GDC-0941, MLN1117, BYL719 (Alpelisib) o BKM120 (Buparlisib). GDC-0941 se refiere a 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina o una sal del mismo (por ejemplo, sal de bismesilato).

[0224] Todavía en otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF1R). Por ejemplo, en algunos modos de realización el inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF1R) es NVP-AEW541. En otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es IGOSI-906 (Linsitinib), BMS-754807, o en otros modos de realización el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal neutralizante específico para IGF1R, tal como AMG-479 (ganitumab), CP-751.871 (figitumumab), IMC-A12 (cixutumumab), MK-0646 (dalotuzumab) o R-1507 (robatumumab).

[0225] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa Janus (JAK). En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es CYT387, GLPG0634, Baricitinib, Lestaurtinib, momelotinib, Pacritinib, Ruxolitinib o TG101348.

[0226] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-glupicano 3. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-glupicano 3 es codrituzumab.

[0227] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). En algunos modos de realización, el ADC es polatuzumab vedotina, RG7986, RG7882, RG6109 o RO7172369.

[0228] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un antagonista de MDM2. En algunos modos de realización, el antagonista de MDM2 es idasanutlín.

[0229] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo antagonista contra CD40. En algunos modos de realización, el anticuerpo agonista contra CD40 es selicrelumab (RG7876).

[0230] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo biespecífico. En algunos modos de realización, el anticuerpo biespecífico es RG7828 (BTCT4465A), RG7802, RG7386 (FAP-DR5), RG6160, RG6026, ERY974, o anti-HER2/CD3.

[0231] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es una inmunocitocina dirigida. En algunos modos de realización, la inmunocitocina dirigida es RG7813 o RG7461.

[0232] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo dirigido hacia receptor del factor-1 estimulante de colonias (CSF-1R). En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-CSF-1R es atezolizumab.

[0233] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el cáncer personalizada. En algunos modos de realización, la vacuna contra el cáncer personalizada es RG6180.

[0234] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de proteínas BET (bromodominio y familia extraterminal) (BRD2/3/4/T). En algunos modos de realización, el inhibidor de BET es RG6146.

[0235] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo diseñado para unirse a TIGIT. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-TIGIT es RG6058 (MTIG7192A).

[0236] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD). En algunos otros modos de realización, el SERD es RG6047 (GDC-0927) o RG6171 (GDC-9545 giredestrant).

[0237] En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa MET, tal como crizotinib, tivantinib, AMG337, cabozantinib o foretinib. En otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal neutralizante contra MET tal como onartuzumab.

[0238] En otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tirosina quinasa no receptora de la familia de SRC. Por ejemplo, en algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la subfamilia de tirosina quinasas no receptoras de la familia de SRC. Los inhibidores ejemplares en este sentido incluyen Dasatinib. Otros ejemplos a este respecto incluyen Ponatinib, saracatinib y bosutinib.

[0239] Aún en otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK). En algunos de estos modos de realización, el inhibidor de proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) es trametinib, selumetinib, COTELLIC® (cobimetinib), PD0325901 o RO5126766. En otros modos de realización, el inhibidor de MEK es GSK-1120212, también conocido como trametinib.

[0240] Aún en otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de quinasa regulada por la señal extracelular (ERK). En algunos de estos modos de realización, el inhibidor de proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) es SCH722984 o GDC-0994.

[0241] En otros modos de realización, el inhibidor de la proteína quinasa es taselisib, ipatasertib, GDC-0575, GDC-5573 (HM95573), RG6114 (GDC-0077), CKI27, Afatinib, Axitinib, Atezolizumab, Bevacizumab, Bostutinib, Cetuximab, Crizotinib, Dasatinib, Erlotinib, Fostamatinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Lenvatinib, Ibrutinib, Nilotinib, Panitumumab, Pazopanib, Pegaptanib, Ranibizumab, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, SU6656, Trastuzumab, Tofacitinib, Vandetanib o Vemurafenib. Aún en modos de realización adicionales, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de topoisomerasa. En algunos de estos modos de realización, el inhibidor de topoisomerasa es irinotecán. En algunos modos de realización adicionales, el agente terapéutico adicional es un taxano. Los taxanos ejemplares incluyen Taxol y Docetaxel.

[0242] Además del agente terapéutico adicional mencionado anteriormente, otros agentes quimioterapéuticos son conocidos en la actualidad en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos. En algunos modos de realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de in*terc*alación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa,

modificadores de las respuestas biológicas, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

[0243] Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (Imatinib Mesilato), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y Adriamicina así como también un conjunto de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina, epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcellomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antisuprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; polisacárido K; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-

triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos adecuados los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en los tumores tales como antiestrógenos, que incluyen por ejemplo tamoxifeno, (Nolvadex™), raloxifeno, aromatasa que inhibe 4(5)-imidazoles, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelín; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; Xeloda®; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; y difluorometilornitina (DMFO). Cuando se desea, los compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos o composición farmacéutica como se describe en el presente documento, se pueden usar en combinación con fármacos antineoplásicos que se prescriben generalmente tales como Herceptin®, Avastin®, Gazyva®, Tecentriq®, Alecensa®, Perjeta®, Venclexta™, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alpharadin, Alvocidib, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, Amonafida, Antracenediona, inmunotoxinas anti-CD22, hierbas antitumorigénicas, antineoplásicos, Apaziquona, Atiprimod, Azatioprina, Aelotecán, Aendamustina, BIBW 2992, Airicodar, Brostalicina, Briostatina, Butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), Caliculina, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, Discodermolida, Elsamitrucina, Enocitabina, Epotilona, Eribulina, Everolimus, Exatecán, Exisulind, Ferruginol, Forodesine, Fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, Imexón, Imiquimod, Indolocarbazol, Irofulvén, Laniquidar, Larotaxel, Lenalidomida, Lucantona, Lurtotecán, Mafosfamida, Mitozolomida, Nafoxidina, Nedaplatino, Olaparib, Ortataxel, PAC-1, Pawpaw, Pixantrona, inhibidor de proteasoma, Rebecamicina, Resiquimod, Rubitecán, SN-38, Salinosporamida A, Sapacitabine, Stanford V, Swainsonina, Talaporfin, Tariquidar,

Tegafur-uracilo, Temodar, Tesetaxel, tetranitrato de triplatino, Tris(2-cloroetil)amina, Troxacitabina, Uramustina, Vadimezan, Vinflunina, ZD6126 o Zosuquidar.

[0244] El procedimiento exacto para administrar el compuesto y el agente terapéutico adicional será evidente para los expertos en la técnica. En algunos modos de realización ejemplares, el compuesto y el agente terapéutico adicional se coadministran. En otros modos de realización, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran por separado.

[0245] En algunos modos de realización, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran con el segundo agente de manera simultánea o por separado. Esta administración en combinación puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Es decir, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se pueden formular juntos en la misma forma de dosificación y administrar simultáneamente. De forma alternativa, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se pueden administrar simultáneamente, en el que los dos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, el compuesto se puede administrar seguido de cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento o viceversa. En algunos modos de realización del protocolo de administración separada, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se administran con pocos minutos de separación o con pocas horas de separación o con pocos días de separación.

***Artículos de elaboración***

[0246] También se proporcionan en el presente documento artículos de elaboración o “kits”, que contienen materiales útiles para el tratamiento de un cáncer proporcionado en el presente documento. En un modo de realización, el kit comprende un recipiente que comprende el compuesto o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento. El kit puede comprender además una ficha técnica o prospecto del envase en el recipiente o asociado con este. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, blísteres, etc. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento o una formulación del mismo que es eficaz para

tratar la afección y puede tener una puerta de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa o un vial de solución intravenosa que tenga un tapón que pueda perforarse mediante una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo de la composición es un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento. De forma alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprenda un diluyente farmacéutico, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer o solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

[0247] En otro modo de realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo descrito en el presente documento, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit puede incluir varias dosis unitarias. Un ejemplo de dicho kit es un “envase alveolado”. Los envases alveolados son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosis unitarias farmacéuticas.

***Modos de realización***

[0248] A continuación, se proporcionan algunos modos de realización de la invención ejemplares.

[0249] Modo de realización 0. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

X es O o $NR^6$

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es naftilo sustituido o no sustituido con $R^7$, isoquinolinilo sustituido o no sustituido con $R^7$, indazolilo sustituido o no sustituido con $R^7$, indanilo sustituido o no sustituido con $R^7$, benzotiazolilo sustituido o no sustituido con $R^7$, fenilo sustituido con $R^{7A}$ o piridinilo sustituido con $R^{7A}$;

cada $R^7$ es independientemente halógeno, OH, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, alquinilo $C_{1-3}$ no sustituido, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, CN, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{7B}$, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido

$R^{7B}$ es CN, oxo o alquilo $C_{1-3}$;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$ y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0250] Modo de realización 1. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es de fórmula (E), en el que $X^1$ es N o $CR^{7C}$ y $R^{7C}$ es hidrógeno o halógeno;

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, CN, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{7B}$, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

$R^{7B}$ es CN, oxo o alquilo $C_{1-3}$;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0251] Modo de realización 2. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 1, en el que $X^1$ es $CR^{7C}$ y $R^{7C}$ es hidrógeno o halógeno.

[0252] Modo de realización 3. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 1, en el que $X^1$ es N.

[0253] Modo de realización 4. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es un resto de fórmula (E2) o (E3)

cada $R^{7A}$ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0254] Modo de realización 5. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 4, en el que no más de un $R^{7A}$ es hidrógeno.

[0255] Modo de realización 6. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 4, en el que $R^{7A}$ no es hidrógeno.

[0256] Modo de realización 7. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 4, en el que al menos un $R^{7A}$ es halógeno.

[0257] Modo de realización 8. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 4, en el que al menos un $R^{7A}$ es haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido.

[0258] Modo de realización 9. Un compuesto de fórmula (I): o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

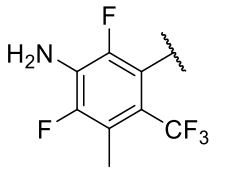
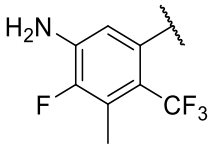
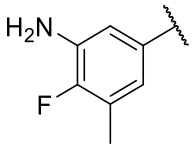
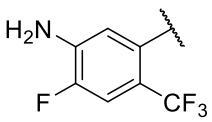
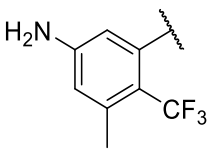
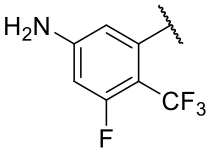
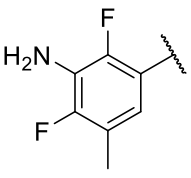
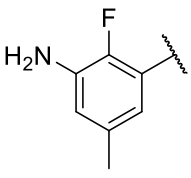
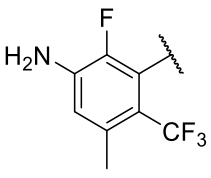
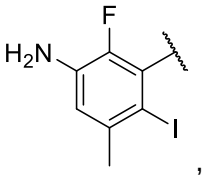
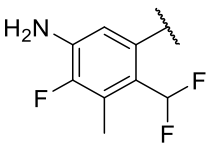
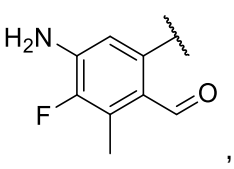
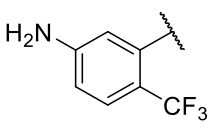
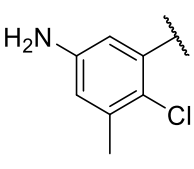
X es O o $NR^6$;

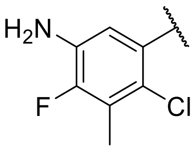
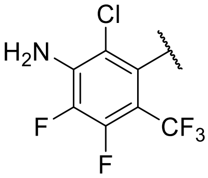
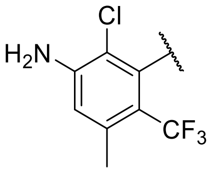
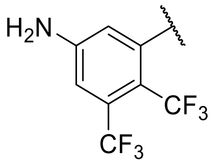
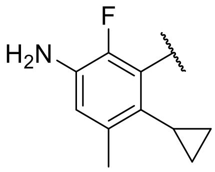
m es 1 o 2;

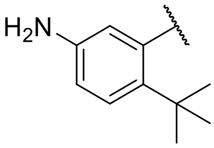
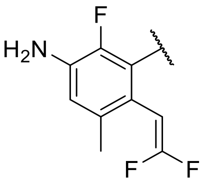
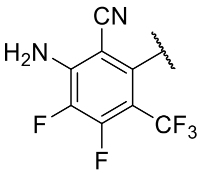
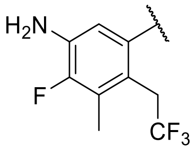
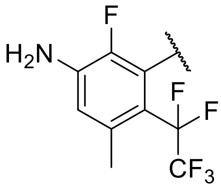
n es 1 o 2;

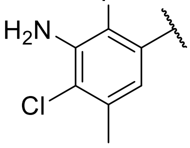
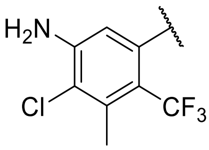
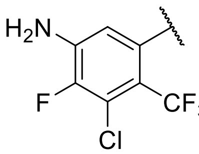
en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  , o  ;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0259] Modo de realización 10. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es fenilo sustituido con $R^{7A}$ o piridinilo sustituido con $R^{7A}$;

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, $NH_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0260] Modo de realización 11. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

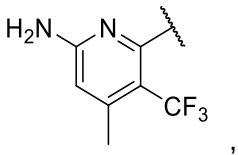
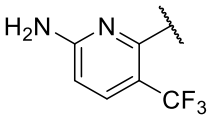
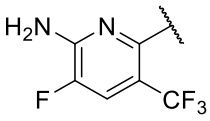
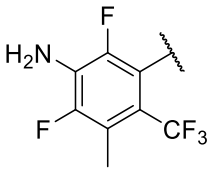
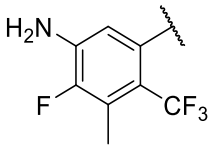
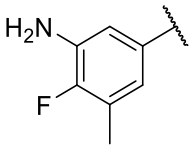
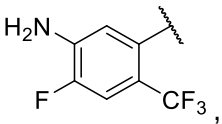
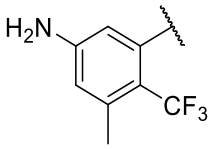
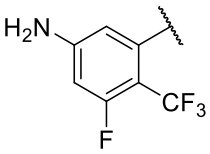
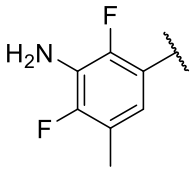
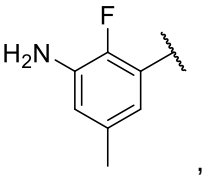
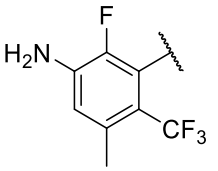
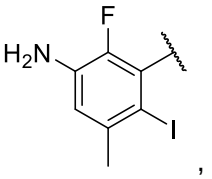
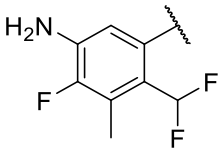
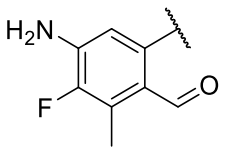
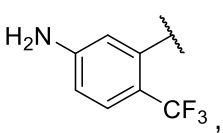
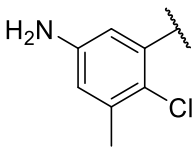
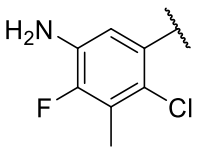
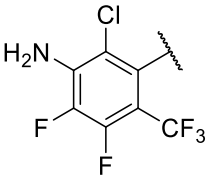
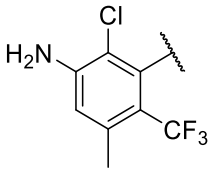
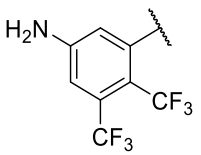
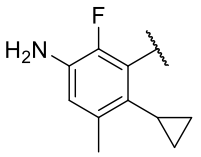
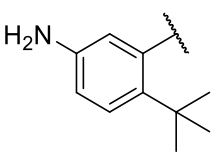
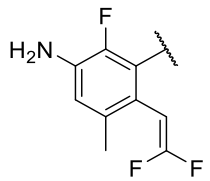
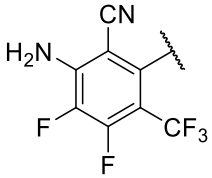
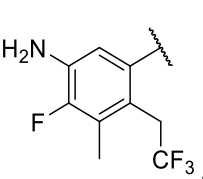
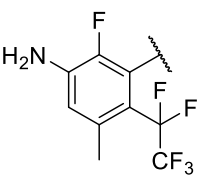
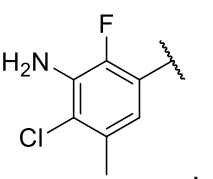
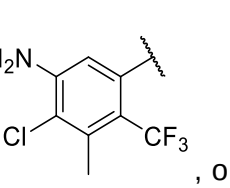
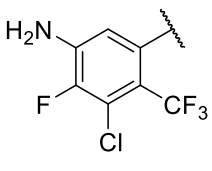
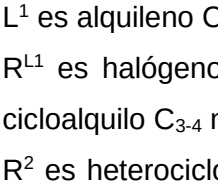
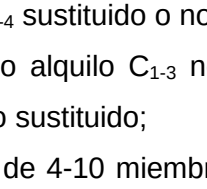
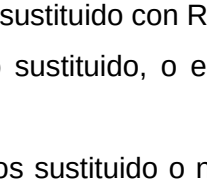
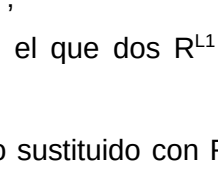
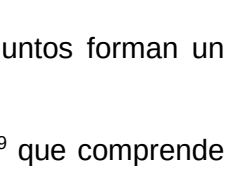
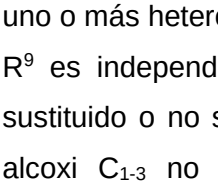
X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o

cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0261] Modo de realización 12. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es de fórmula (E1);

cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, CN, $NH_2$, $N(Me)_2$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{7B}$, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

$R^{7B}$ es CN, oxo o alquilo $C_{1-3}$;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0262] Modo de realización 13. Un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en el que

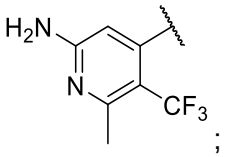
X es O o $NR^6$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

en el que n y m juntos forman un anillo A de 6 o 7 miembros del anillo;

p es 0, 1 o 2;

$R^1$ es  ;

$L^1$ es alquileno $C_{1-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$;

$R^{L1}$ es halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o en el que dos $R^{L1}$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-4}$ no sustituido;

$R^2$ es heterociclo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido con $R^9$ que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, S u O;

$R^9$ es independientemente halógeno, CN, OH, $OCF_3$, $OCHF_2$, $OCH_2F$, alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, haloalquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, alcoxi $C_{1-3}$ no sustituido, alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o cicloalquilo $C_{3-4}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$, o heterociclo de 3 o 4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{10}$; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un cicloalquilo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ o un heterociclo $C_{3-5}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$ que comprende uno o más átomos de oxígeno; o en el que

dos $R^9$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono del cicloalquilo o heterociclo, en el que el puente comprende 1-3 carbonos;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno, oxo, CN, halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^3$ es hidrógeno, -CN, halógeno, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

cada $R^4$ es independientemente hidrógeno, metilo o haloalquilo $C_{1-3}$;

$R^5$ es independientemente halógeno, oxo, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido; o en el que

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos y opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y N; o

dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende uno de O o $NR^{11}$;

$R^{11}$ es hidrógeno, $C(O)CH_3$ o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido;

$R^6$ es hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, haloalquilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, alquenilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$; alquinilo $C_{1-6}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6A}$;

$R^{6A}$ es halógeno, CN, $OR^{6B}$, $SR^{6C}$, $S(O)_2R^{6C}$, $C(O)R^{6B}$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido, haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido, o heterociclo de 3-4 miembros sustituido o no sustituido con $R^{6B}$; y

$R^{6B}$ y $R^{6C}$ son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ o haloalquilo $C_{1-3}$.

[0263] Modo de realización 14. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-13, en el que cada $R^4$ es hidrógeno.

[0264] Modo de realización 15. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-13, en el que un $R^4$ es hidrógeno y un $R^4$ es metilo.

[0265] Modo de realización 16. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-13, en el que $R^4$ es hidrógeno y un $R^4$ es $-CF_3$.

[0266] Modo de realización 17. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-3 y 12, en el que cada $R^{7A}$ es independientemente halógeno, $NH_2$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o haloalquilo $C_{1-3}$ no sustituido.

[0267] Modo de realización 18. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de

cualquiera de los modos de realización 1-3, 10, 12 y 14-17, en el que al menos un $R^{7A}$ es $NH_2$.

[0268] Modo de realización 19. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-18, en el que $L^1$ es metileno.

[0269] Modo de realización 20. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-18, en el que $L^1$ es alquileno $C_{2-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{L1}$.

[0270] Modo de realización 21. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es un resto de fórmula (A), o un estereoisómero del mismo, en el que,

$R^9$ es halógeno o alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$

r es un número entero de 0-12;

j es 1, 2 o 3; y

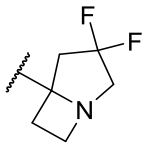
k es 1 o 2.

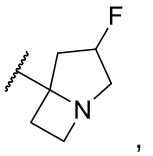
[0271] Modo de realización 22. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es un resto de fórmula (B), o un estereoisómero del mismo, en el que

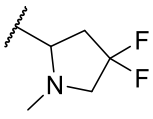
$R^9$ es independientemente halógeno o alquilo $C_{1-3}$ no sustituido; y

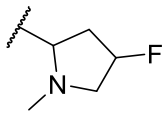
r es 1 o 2.

[0272] Modo de realización 23. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es:



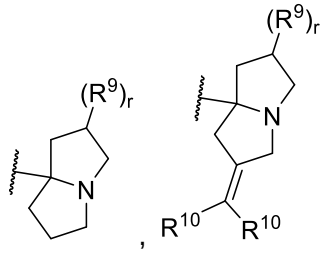
,


,


o


, o un estereoisómero de los mismos.

[0273] Modo de realización 24. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es:

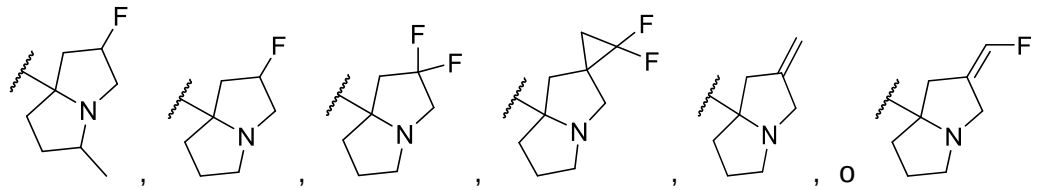



, o un estereoisómero de los mismos, en el que $R^9$ es independientemente halógeno o alquilideno $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{10}$;

cada $R^{10}$ es independientemente hidrógeno o halógeno; y

r es 1 o 2.

[0274] Modo de realización 25. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es:

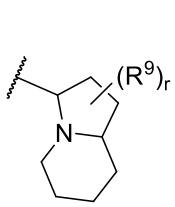


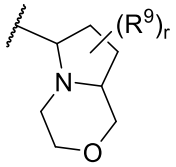

, o un estereoisómero de los mismos.

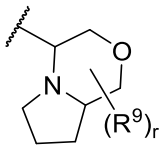
[0275] Modo de realización 26. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es un resto de fórmula (C) o un estereoisómero del mismo, en el que $X^2$ es $CR^9$ u O.

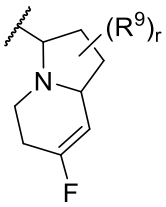
[0276] Modo de realización 27. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es un resto de fórmula (D) o (D1) o un estereoisómero del mismo, en el que $X^3$ es $CR^9$, $NR^9$ u O.

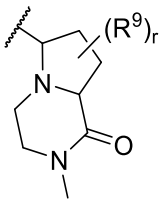
[0277] Modo de realización 28. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es:

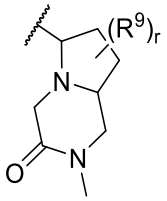


,


,


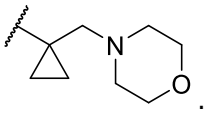
,


,


, o


, o un estereoisómero de los mismos.

[0278] Modo de realización 29. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-20, en el que $R^2$ es:



.

[0279] Modo de realización 30. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-29, en el que $R^3$ es halógeno.

[0280] Modo de realización 31. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-30, en el que dos $R^5$ juntos forman un puente entre dos átomos de carbono de anillo A, en el que el puente comprende 1-3 carbonos.

[0281] Modo de realización 32. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 31, en el que el puente comprende 2 átomos de carbono.

[0282] Modo de realización 33. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 31, en el que el puente comprende 1 átomo de carbono.

[0283] Modo de realización 34. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-33, en el que X es $NR^6$.

[0284] Modo de realización 35. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 34, en el que $R^6$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$.

[0285] Modo de realización 36. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 34, en el que $R^6$ es alquilo $C_{1-3}$ sustituido o no sustituido con $R^{6A}$.

[0286] Modo de realización 37. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 34-36, en el que $R^{6A}$ es halógeno, CN, OH, OMe, OEt, $OCF_3$, $SO_2Me$, alquilo $C_{1-3}$ no sustituido o heterociclo de 4 miembros.

[0287] Modo de realización 38. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo del modo de realización 34, en el que $R^6$ es hidrógeno.

[0288] Modo de realización 39. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-38, en el que $R^2$ es azetidinilo, oxetanilo o dióxido de tietano.

[0289] Modo de realización 40. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-13, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende la fórmula (IIa), (IIb), (IIc) o (IId), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0290] Modo de realización 41. El compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-13, en el que el compuesto de fórmula (I) comprende la fórmula (IIIa) o (IIIb), o un estereoisómero, atropisómero, tautómero, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0291] Modo de realización 42. Un compuesto seleccionado de los compuestos 1-36, 38-45, 47-62, 64-108, 110-146 y 149-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0292] Modo de realización 43. Un compuesto seleccionado de los compuestos 1-36, 38-45, 47-62, 64-108 y 110-125 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0293] Modo de realización 44. Un compuesto seleccionado de los compuestos 126-146 y 149-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0294] Modo de realización 45. Un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 15, 24, 26, 29, 31-32, 57-59, 61-62, 64-66, 75-76, 91, 96, 104, 106, 111, 113, 118-124, 126-146, 149-156, 158-175, 181, 183, 186, 190-192, 195, 200, 204, 224-225, 228-229, 232-239, 241, 244-250, 255, 258-259 y 263 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0295] Modo de realización 46. Un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 12-18, 23-24, 26, 29, 31-36, 57-58, 60-62, 64-77, 90-97, 100-102, 104, 108, 111, 113, 115, 118-146, 149-175, 181-183, 186-187, 190, 195, 200, 204, 224-232, 234-239, 241, 244-250, 255, 258-259 y 263 en la tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0296] Modo de realización 47. Un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 13-14, 16-18, 23-24, 26, 29, 31-34, 36, 57-62, 64-72, 74, 76, 91-104, 106-108, 111, 113, 115, 117-146, 149-154, 157, 159-174, 199, 200, 224-229, 234-241, 244-249, 255, 258-259 y 263 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0297] Modo de realización 48. Un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 12-18, 23-24, 26, 29, 31-36, 42-45, 47-48, 52, 57-58, 60-78, 84-88, 90-97, 100-104, 106, 108, 111-113, 115, 118-146, 149-175, 177-178, 181-183, 185-187, 189-192, 194-195, 197-200, 203-232, 234-250 y 252-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0298] Modo de realización 49. Un compuesto seleccionado de los compuestos 6, 13-14, 16-18, 23-24, 26, 29, 31-34, 36, 42-45, 47-48, 52, 57-62, 64-72, 74, 76, 84-88, 91-104, 106-108, 111, 113, 115, 117-146, 149-154, 157, 159-174, 199, 200, 224-229, 234-241, 244-249, 255, 258-259 y 263 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0299] Modo de realización 50. Un compuesto seleccionado de los compuestos 42-45, 47-48 y 52 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0300] Modo de realización 51. Un compuesto seleccionado de los compuestos 112, 205-218, 242-243, 252-254, 261-262 y 264-291 en la Tabla 1 o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0301] Modo de realización 52. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de los modos de realización 1-51, y uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0302] Modo de realización 53. Un procedimiento para tratar el cáncer, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo de cualquiera de los modos de realización 1-51, o una composición farmacéutica del modo de realización 52.

[0303] Modo de realización 54. El procedimiento del modo de realización 53, en el que el cáncer se caracteriza por comprender una mutación KRas.

[0304] Modo de realización 55. El procedimiento del modo de realización 54, en el que la mutación KRas corresponde a una mutación $KRas^{G12D}$.

[0305] Modo de realización 56. El procedimiento de cualquiera de los modos de realización 53-55, que comprende además analizar una muestra del paciente antes de la administración para determinar la ausencia o presencia de una mutación $KRas^{G12D}$.

[0306] Modo de realización 57. El procedimiento del modo de realización 56, en el que el compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo o composición farmacéutica se administra al paciente después de que la muestra del paciente evidencia la presencia de una mutación $KRas^{G12D}$.

[0307] Modo de realización 58. El procedimiento de cualquiera de los modos de realización 53-57, en el que el cáncer es independiente del tejido.

[0308] Modo de realización 59. El procedimiento de cualquiera de los modos de realización 53-57, en el que el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de pulmón o cáncer colorrectal.

[0309] Modo de realización 60. El procedimiento del modo de realización 59, en el que el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón, NSCLC o SCLC.

[0310] Modo de realización 61. El procedimiento del modo de realización 59, en el que el cáncer es cáncer de páncreas.

[0311] Modo de realización 62. El procedimiento del modo de realización 59, en el que el cáncer es cáncer colorrectal.

[0312] Modo de realización 63. El procedimiento de cualquiera de los modos de realización 53-62, que comprende además administrar al menos un agente terapéutico adicional.

[0313] Modo de realización 64. El procedimiento del modo de realización 63, en el que el agente terapéutico adicional comprende un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidor de fosfatidilinositol quinasa (PI3K), inhibidor del receptor del factor de crecimiento tipo insulina (IGF1R), un inhibidor de quinasa Janus (JAK), un inhibidor de quinasa Met, un inhibidor de quinasa de familia SRC, un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógenos (MEK), un inhibidor de quinasa con regulación de señal extracelular (ERK), un inhibidor de topoisomerasa, un taxano, un agente antimetabolito o una agente alquilante.

[0314] Modo de realización 65. Un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

[0315] Modo de realización 66. El uso de un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, para el tratamiento terapéutico de un cáncer que comprende una mutación $KRas^{G12D}$.

[0316] Modo de realización 67. El uso de un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

[0317] Modo de realización 68. El uso de un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico de un cáncer que comprende una mutación $KRas^{G12D}$.

[0318] Modo de realización 69. Un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un cáncer que comprende una mutación $KRas^{G12D}$.

[0319] Modo de realización 70. Un procedimiento para regular la actividad de una proteína mutante K-Ras, en donde el procedimiento comprende hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de

realización 1-51 o un estereoisómero, tautómero, atropisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0320] Modo de realización 71. Un procedimiento para inhibir la proliferación de una población celular, en donde el procedimiento comprende poner en contacto la población celular con el compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51 o un estereoisómero, tautómero, atropisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo.

[0321] Modo de realización 72. Un procedimiento del modo de realización 71, en el que la inhibición de la proliferación se mide como una disminución en la viabilidad celular de la población celular.

[0322] Modo de realización 73. Un procedimiento para inhibir la metástasis tumoral que comprende administrar a un individuo que necesita de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o un estereoisómero, tautómero, atropisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo a un sujeto que lo necesita.

[0323] Modo de realización 74. Un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, para su uso en la regulación de la actividad de la proteína mutante KRas.

[0324] Modo de realización 75. Un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, para su uso como inhibidor de la proliferación de una población celular.

[0325] Modo de realización 76. El compuesto, estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico para uso del modo de realización 75, en el que la inhibición de la proliferación se mide como una disminución de la viabilidad celular de la población celular.

[0326] Modo de realización 77. Un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o un estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, para su uso como inhibidor de la metástasis tumoral.

[0327] Modo de realización 78. El uso de un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en la fabricación de un medicamento para regular la actividad de una proteína mutante KRas.

[0328] Modo de realización 79. El uso de un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la proliferación de una población celular.

[0329] Modo de realización 80. El uso del modo de realización 79, en el que la inhibición de la proliferación se mide como una disminución en la viabilidad celular de la población celular.

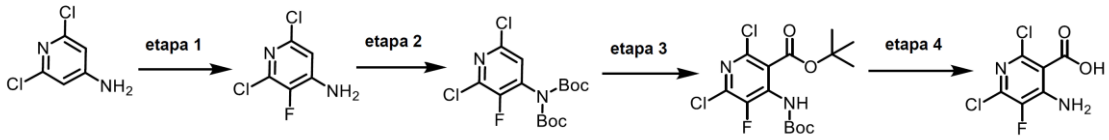
[0330] Modo de realización 81. El uso de un compuesto de cualquiera de los modos de realización 1-51, o estereoisómero, atropisómero, tautómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

## EJEMPLOS

[0331] Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación.

[0332] Intermediarios

[0333] **Intermediario 1:** ácido 4-amino-2,6-dicloro-5-fluoronicotínico




[0334] Etapa 1: 2,6-dicloro-3-fluoropiridin-4-amina

[0335] Una solución de 2,6-dicloropiridin-4-amina (9,01 g, 55,3 mmol) y SelectFlour (23,6 g, 66,6 mmol) en DMF (90 mL) y acetonitrilo (90 mL) se agitó durante 30 min a 80 °C en nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0 %-40 % de acetonitrilo en agua (0,1 % de ácido fórmico)) para dar el compuesto del título (4,62 g, 46,2 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 181. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO- *d6, ppm*) δ 6,99 (s, 2H), 6,70 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

[0336] Etapa 2: N-*terc*-butoxicarbonil-N-(2,6-dicloro-3-fluoro-4-piridil)carbamato de *terc*-butilo

[0337] En nitrógeno, a una solución de 2,6-dicloro-3-fluoropiridin-4-amina (4,82 g, 26,6 mmol) en THF (100 mL) se añadió NaHMDS (53,1 mL, 2 M en THF) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0°C. A continuación, se añadió $Boc_2O$ (29,0 g, 133 mmol) en THF (450 mL) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso. La mayoría de THF se eliminó a vacío y la solución resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (9,11 g, crudo) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 381. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO- *d6, ppm*) δ 6,13 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (d, J = 2,4 Hz, 9H).

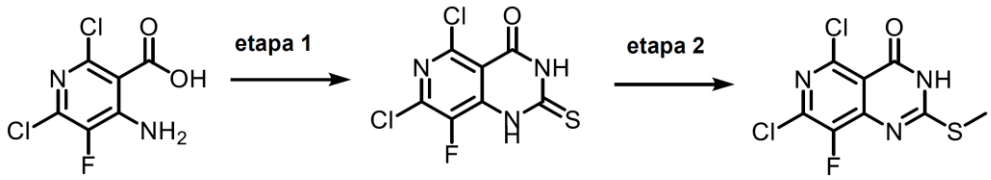
[0338] Etapa 3: 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de *terc*-butilo

[0339] En nitrógeno, a una solución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-(2,6-dicloro-3-fluoro-4-piridil)carbamato de *terc*-butilo (9,11 g, 23,9 mmol) en THF (180 mL) se añadió LDA (41,9 mL, 1 M en THF) a -78 ºC. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a -78 ºC. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc (300 mL*2). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y eluyó con EtOAc/éter de petróleo (0-10 %) para dar el compuesto del título (4,18 g, 45,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 381. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 10,07 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

[0340] Etapa 4: ácido 4-amino-2,6-dicloro-5-fluoronicotínico

[0341] Una solución de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de *terc*-butilo (4,18 g, 11,0 mmol) en TFA (15 mL) y DCM (15 mL) se agitó a 40 ºC durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,86 g, crudo) como un sólido marón que se usó sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 225.

[0342] **Intermediario 2:** 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona




[0343] Etapa 1: 5,7-dicloro-8-fluoro-2-tioxo-2,3-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-4(1*H*)-ona

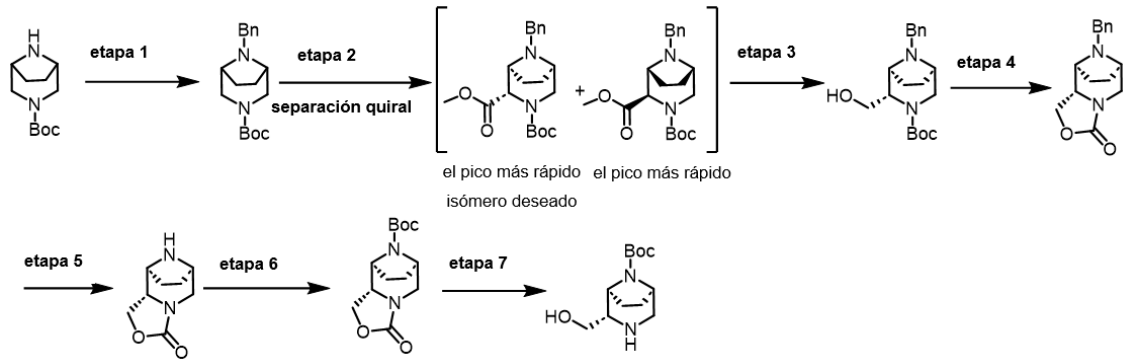
[0344] A una solución de ácido 4-amino-2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (2,01 g, 8,92 mmol, **intermediario 1**) en MeCN (60 mL)/piridina (20 mL) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (4,20 mL, 35,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0 %-40 % de acetonitrilo en agua (0,1 % de ácido fórmico)) para dar el compuesto del título 1,58 g, (46,6 % de rendimiento) como

un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 264. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO- *d6, ppm*) δ 13,30 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

[0345] Etapa 2: 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona

[0346] En nitrógeno, a una solución de 5,7-dicloro-8-fluoro-2-tioxo-2,3-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-4(1*H*)-ona (1,58 g, 5,93 mmol) en DMF (20 mL) se añadió $Ch_3ONa$ (320 mg, 5,93 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió lentamente $CH_3I$ (842 mg, 5,93 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió lentamente con agitación a agua fría. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno para dar el compuesto del título (2,07 g, crudo) como un sólido amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 280. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 13,35 (br, 1H), 2,61 (s, 3H).

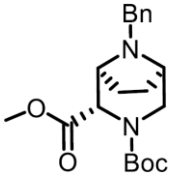
[0347] **Intermediario 3:** (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



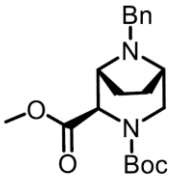

[0348] Etapa 1: (1*R*,5*S*)-8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo

[0349] A una solución de 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 g, 236 mmol) en DMF (800 mL) se añadió $K_2CO_3$ (65,1 g, 472 mmol) y BnBr (60,1g, 353,53 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 mL x 3), se secaron en $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~10 %) para dar el compuesto del título (69 g, 96,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 303.

[0350] Etapa 2: 3-(*terc*-Butil) 2-metil (1*R*,2*S*,5*S*)-8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-2,3-dicarboxilato y 3-(*terc*-Butil) 2-metil (1*R*,2*R*,5*S*)-8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-2,3-dicarboxilato




el pico más rápido
isómero deseado




el pico más rápido

[0351] En $N_2$, a una solución de 8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo (23,0 g, 76,06 mmol) y TMEDA (17,7 g, 152,59 mmol) en dietil éter (500 mL) se añadió gota a gota s-BuLi (117 mL, 1,3 M en hexano) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió gota a gota carbonoclorhidrato de metilo (17,9 g, 189 mmol) en 40 mL $Et_2O$ a -78 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 16 horas adicionales. La reacción se desactivó con $NaHSO_3$ (acuoso) se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~10 %) para dar 16 g de mezclas racémicas (mezcla de cis) como un aceite amarillo. La mezcla se separó mediante SFC quiral (Columna: Lux® 5 µm Cellulose-2, 5×25 cm, 5 um; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: MeOH (0,1 % 2M $NH_3$-MeOH); caudal:180 mL/min; Gradiente:18 % B; 220 nm; $RT_1$:5,07; $RT_2$: 5,57) para dar 5,9 g del pico más rápido y 5,6 g del pico más lento como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 361.

[0352] Etapa 3: (1*R*,2*S*,5*S*)-8-bencil-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo

[0353] En nitrógeno, a una solución de 3-(*terc*-butil) 2-metil (1R,2S,5S)-8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-2,3-dicarboxilato (20,0 g, 55,5 mmol, pico más rápido de la operación anterior) en THF (300 mL) se añadió $LiAlH_4$ (4,20 g, 111 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 mins a 0 °C y se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~20 %) para dar el compuesto del título (14,3 g, 77,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 333.

[0354] Etapa 4: (6*S*,9*R*,9*aS*)-10-bencilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona

[0355] En nitrógeno, a una solución de 8-bencil-4-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo (5,1 g, 15,34 mmol) en THF (100 mL) se añadió NaH (1,35 g, 33,75 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se desactivó con $NH_4Cl$ (acuoso) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~40 %) para dar el compuesto del título (3,5 g, 88,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 259.

[0356] Etapa 5: (6*S*,9*R*,9*aS*)-Hexahidro-1H,3H-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona

[0357] Una mezcla de (6*S*,9*R*,9*aS*)-10-bencilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona (10,0 g, 38,7 mmol) y Pd/C (3,0 g, 10 % seco) en metil alcohol (200 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 6 g del producto crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 169.

[0358] Etapa 6: (6*S*,9*R*,9*aS*)-3-oxohexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo

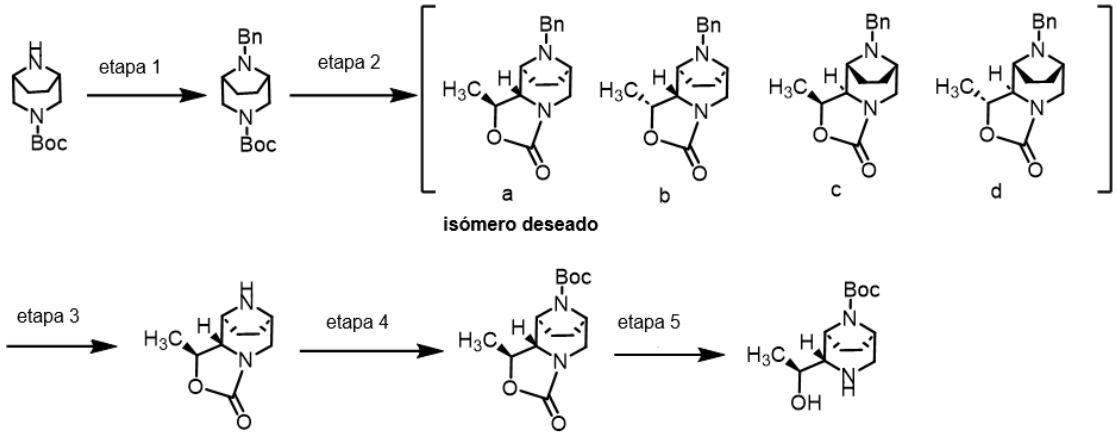
[0359] Una solución de (6*S*,9*R*,9*aS*)-Hexahidro-1H,3H-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona (6,00 g, 35,7 mmol), $(Boc)_2O$ (12,6 g, 57,8 mmol) y DIPEA (10,0 g, 77,5 mmol) en diclorometano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~40 %) para dar el compuesto del título (7,50 g, 78,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 269.

[0360] Etapa 7: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

[0361] Una solución de (6*S*,9*R*,9*aS*)-3-oxohexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo (7,50 g, 28,0 mmol) y NaOH (16,8 g, 420 mmol) en etanol (200 mL) y agua (70 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mayor parte del EtOH se eliminó bajo presión reducida. La solución residual se ajustó a pH=8 con HCl acuoso (1M) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron

en $Na_2SO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con DCM/MeOH (5/1) para dar el compuesto del título (5 g, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 243. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 4,72 - 4,57 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 1,85 - 1,61 (m, 3H), 1,61 - 1,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

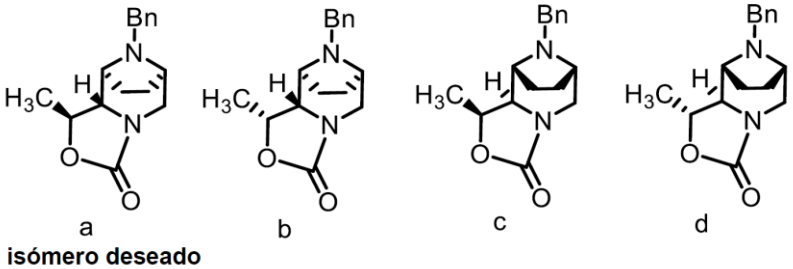
[0362] **Intermediario 4:** (1*R*,2*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo




[0363] Etapa 1: 8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo

[0364] En nitrógeno, a una solución de 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 23,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió $K_2CO_3$ (6,51 g, 47,1 mmol) y (bromometil)benceno (6,01 g, 35,1 mmol) a 0 $^o$C. Se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 7 g (98,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 303.

[0365] Etapa 2: (1*S*,6*S*,9*R*,9a*S*)-10-bencil-1-metilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona



[0366] En nitrógeno, a una solución de 8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de *terc*-butilo (7,0 g, 23,1 mmol) y TMEDA (5,38 g, 46,3 mmol) en dietil éter (70 mL) se añadió s-BuLi (35,6 mL, 46,3 mmol, 1,3 M en hexano) gota a gota a -78 ºC. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a -78 ˚C. A continuación, se añadió acetaldehído (2,55 g, 57,8 mmol) a -78 ˚C. La solución se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se desactivó con $NH_4Cl$ (acuoso) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 5,1 g de mezcla de 4 diastereoisómeros. La mezcla se separó mediante SFC preparativa (Columna: CHIRALPAK IH, 3*25 cm, 5 µm; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: IPA (0,5 % de $NH_3$-MEOH 2M); caudal: 70 mL/min; Gradiente: isocrático 35 % de B; Temperatura de Columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de Onda: 220 nm; RT1 (min): 6,31; RT2 (min): 8,33; disolvente de muestra: MeOH-----Preparativa; volumen de inyección: 1,9 mL; cantidad de corridas: 50) para proporcionar el compuesto a (1,39 g, 22 % de rendimiento) (el primer pico) y compuesto d (1,47 g, 23,3 % de rendimiento) (el *terc*er pico) y mezcla del compuesto b y c (el segundo pico). La mezcla de compuesto b y c se volvió a separar mediante SFC Preparativa (Columna: CHIRALPAK IH, 5*25 cm, 5 µm; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: IPA (0,5 % de $NH_3$-MEOH 2M); caudal: 200 mL/min; Gradiente: isocrático 50 % de B; Temperatura de Columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de Onda: 220 nm; RT1 (min): 5,73; RT2 (min): 8,44; disolvente de muestra: MeOH-----Preparativa; volumen de inyección: 10 mL; cantidad de corridas: 6) para proporcionar el compuesto b (0,500 g, 7,9 % de rendimiento) (el pico más rápido) y compuesto c (0,430 g, 6,8 % de rendimiento) (el pico más lento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 273.

[0367] Etapa 3: (1*S*,6*S*,9*R*,9a*S*)-1-Metilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona

[0368] Una solución de (1*S*,6*S*,9*R*,9a*S*)-10-bencil-1-metilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona (1,00 g, 3,67 mmol) (el compuesto a de la etapa anterior) y Pd/C (500 mg, 10 %) en metil alcohol (15 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno. El catalizador se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 658 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 183.

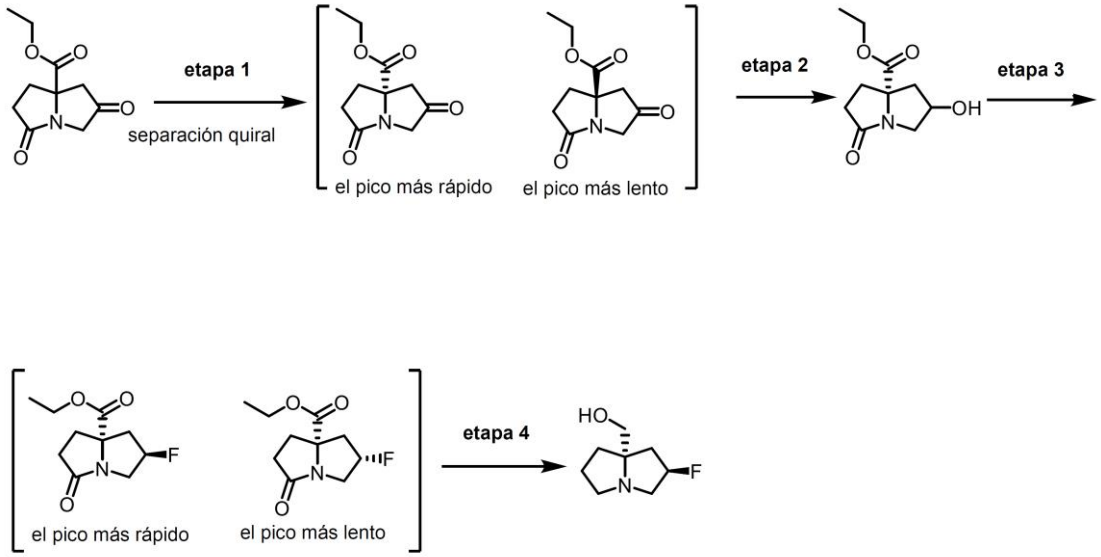
[0369] Etapa 4: (1*S*,6*S*,9R,9a*S*)-1-metil-3-oxohexahidro-1H,3H-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo

[0370] Una solución de (1*S*,6*S*,9*R*,9a*S*)-1-metilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-3-ona (658 mg, 3,61 mmol), $(Boc)_2O$ (1,18 g, 5,41 mmol) y DIPEA (1,4 g, 10,8 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sistema de reacción se desactivó con agua, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (920 mg, 90,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 283.

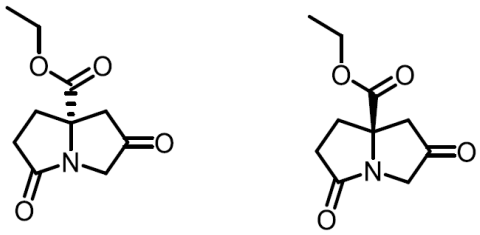
[0371] Etapa 5: (1*R,*2*S,*5*S*)-2-((*S*)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

[0372] Una solución de (1*S*,6*S*,9R,9a*S*)-1-metil-3-oxohexahidro-1H,3H-6,9-epiminooxazol[3,4-a]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 3,19 mmol) y NaOH (1,28 g, 32,0 mmol) en etanol (12 mL) y agua (4 mL) se agitó durante 1 h a 80 ºC. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar 815 mg (crudo) como un aceite que se usó para la próxima etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 257. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 4,54 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,73 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,15 (s, 1H), 179 – 1,67 (m, 3H), 1,56 (s, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[0373] **Intermediario 5:** ((2*R*,7*aS*)-2-Fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol




[0374] Etapa 1: Etil (*S*)-2,5-dioxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato y Etil (*R*)-2,5-dioxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato



el pico más rápido el pico más lento

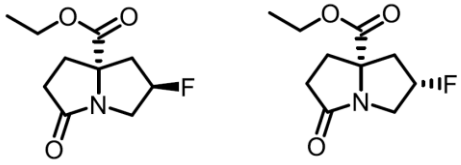
[0375] 20,0 g de etil 2,5-dioxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (20,0 g, 94,6 mmol) se separaron mediante SFC (Columna: AD 2,12*25 cm,5 um; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: EtOH:ACN=1:1; caudal:200 mL/min; Gradiente:50 % de B; 220 nm; RT1: 2,44; RT2: 3,58; volumen de inyección:10 mL; cantidad de corridas:15) para dar etil (*S*)-2,5-dioxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (8,21 g, el pico más rápido) como un aceite amarillo y etil (*R*)-2,5-dioxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (7,92 g, el pico más lento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 212. $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4,22 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 18,6 Hz, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 1H), 2,60 – 2,38 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz,3H).

[0376] Etapa 2: Etil (7a*S*)-2-hidroxi-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato

[0377] En nitrógeno, a una solución de etil (*S*)-2,5-dioxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)carboxilato (1,22 g, 5,68 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió $NaBH_4$ (70,3 mg, 1,85 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 ˚C. La reacción se desactivó con agua y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-6 % MeOH/ DCM) para dar el compuesto del título (0,631 g, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 214.

[0378] Etapa 3: (2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de etilo y (2*S,7aS*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de etilo



el pico más rápido el pico más lento

[0379] En nitrógeno, a una solución de etil (7a*S*)-2-hidroxi-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (809 mg, 3,80 mmol) se añadió DAST (923 mg, 5,74 mmol, disuelto en 20 mL de DCM) a -15 ºC. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con EtOH. El disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-100 % EtOAc/ petróleo) para dar 425 mg (52 % de rendimiento) de etil (2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato como un aceite incoloro y 219 mg (26,9 % de rendimiento) de etil (2*S*,7a*S*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 216.

[0380] Etil (2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato **(el pico más rápido)**. $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,32 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,85 – 2,59 (m, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,37 – 2,07 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

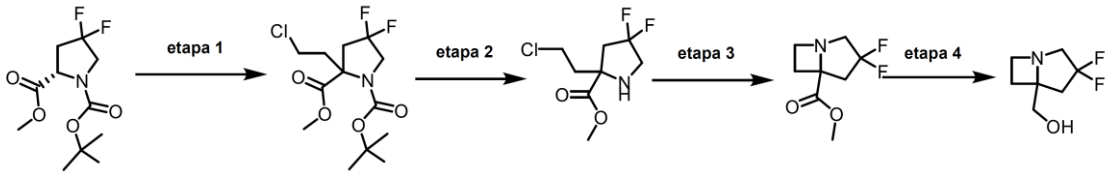
[0381] Etil (2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato(**el pico más lento**). $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,47 – 5,32 (m, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 2H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0382] Etapa 4: ((2*R*,7a*S*)-2-Fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol

[0383] En nitrógeno, a una solución de etil (2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (310 mg, 1,44 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) se añadió $LiAlH_4$ (3,1 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 0,5 h a 70 ˚C. La mezcla se desactivó con $Na_2SO_4$ $10H_2O$ anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó al soplar $N_2$ y obtener el compuesto del título 124 mg (crudo) como un aceite amarillo que

se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 160.

[0384] **Intermediario 6:** (3,3-Difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol




[0385] Etapa 1. 1-(*terc*-Butil) 2-metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato

[0386] En nitrógeno, a una solución de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo (2,0 g, 7,54 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió LiHMDS (10 ml, 10 mmol) a -78 ºC y se agitó a -78 ºC durante 0,5 horas. A continuación, se añadió 1-cloro-2-yodoetano (2,87g, 15,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ (acuoso), se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $NaSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~60 %) para dar el compuesto del título (900 mg, 36,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 328

[0387] Etapa 2. Metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato

[0388] En nitrógeno, a una solución de 1-(*terc*-butil) 2-metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (470 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró al vació para dar el compuesto del título 300 mg, (crudo) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 228

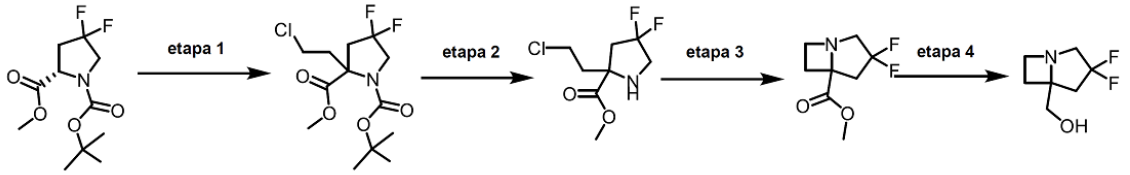
[0389] Etapa 3. Metil 3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-carboxilato

[0390] En nitrógeno, a una solución de metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxilato (300 mg, 1,32 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió $Et_3N$ (1 mL) a temperatura ambiente y se agitó a 85 ºC durante 12 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con DCM/MeOH (0~6 %) para dar el compuesto del título (150 mg, 59,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 192

[0391] Etapa 4. (3,3-Difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol

[0392] En nitrógeno, a una solución de metil 3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-carboxilato (150 mg, 0,780 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió $LiAlH_4$ (2,4 mL, 2,4 mmol, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó al soplar nitrógeno para dar 110 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 164. purificación.

[0393] **Intermediario 6A:** (3,3-Difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol




[0394] Etapa 1. 1-(*terc*-Butil) 2-metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato

[0395] En nitrógeno, a una solución de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 2-metilo (2,0 g, 7,54 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió LiHMDS (10 mL, 10 mmol) a -78 ºC, y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 0,5 hora. A continuación, se añadió 1-cloro-2-yodoetano (2,87 g, 15,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ (acuoso) y a continuación, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $NaSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~60 %) para dar el compuesto del título (900 mg, 36,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 328

[0396] Etapa 2. Metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxilato

[0397] En nitrógeno, a una solución de 1-(*terc*-butil) 2-metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (470 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró al vació para dar el compuesto del título 300 mg, (crudo) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 228

[0398] Etapa 3. Metil 3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-carboxilato

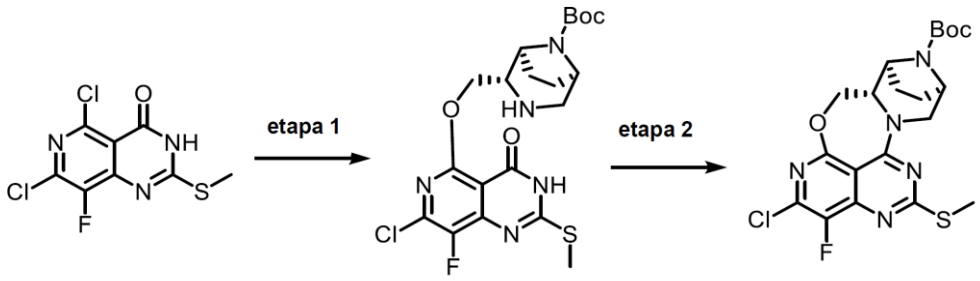
[0399] En nitrógeno, a una solución de metil 2-(2-cloroetil)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxilato (300 mg, 1,32 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió $Et_3N$ (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 85 ºC durante 12 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de

sílice que se eluye con DCM/MeOH (0~6 %) para dar el compuesto del título (150 mg, 59,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 192

[0400] Etapa 4. (3,3-Difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol

[0401] En nitrógeno, a una solución de metil 3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-carboxilato (150 mg, 0,780 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió $LiAlH_4$ (2,4 mL, 2,4 mmol, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó al soplar nitrógeno a su través para dar 110 mg del compuesto del título crudo como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 164. purificación.

[0402] **Intermediario 7:** (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



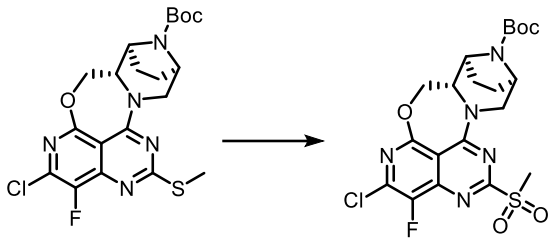

[0403] Etapa 1: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

[0404] En nitrógeno, a una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (289 mg, 1,19 mmol, **intermediario 3**) en THF (20 mL) se añadió NaH (191 mg, 4,78 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (803 mg, 1,43 mmol, **intermediario 2**) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,05 g crudo) como un sólido blanco que se usó para la próxima etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 486.

[0405] Etapa 2: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

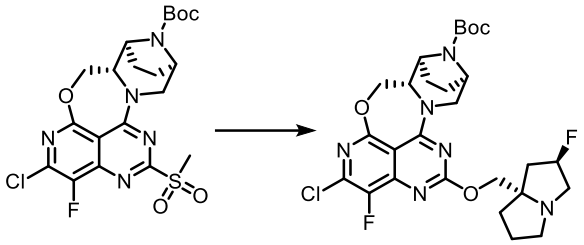
[0406] A una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 g, 2,15 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DIPEA (4,16 g, 32,3 mmol) y BOPCl (2,20 g, 8,61 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0 %-40 %) para dar el compuesto del título (381 mg, 37,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 469

[0407] **Intermediario 8:** (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



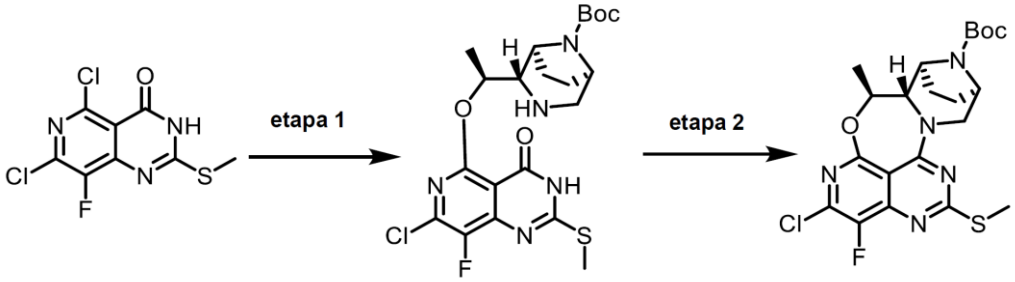

[0408] A una solución de (5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (381 mg, 0,816 mmol, **intermediario 7**) en EtOAc (5 mL) se añadió mCPBA (423 mg, 2,45 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-60 %) para dar el compuesto del título 372 mg, (91,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 4,99 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 13,5, 1,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 13,5, 7,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,86 – 1,64 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

[0409] **Intermediario 9:** (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



[0410] En nitrógeno, a una mezcla de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 0,401 mmol, **intermediario 8**) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (128 mg, 0,802 mmol, **intermediario 5**) en tolueno (2 mL) se añadió t-BuONa (77,1 mg, 0,802 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (151 mg, 64,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 579. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 5,29 (d, J = 54,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 4,19 – 3,95 (m, 3H), 3,15 – 2,97 (m, 4H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,17 – 2,11 (m, 1H), 2,07 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,62 (m, 8H), 1,45 (s, 9H).

[0411] **Intermediario 10:** (5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[0412] Etapa 1: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

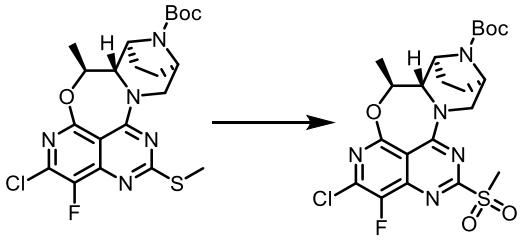
[0413] En nitrógeno, a una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (769 mg, 3,00 mmol, **intermediario 4**) en THF (10 mL) se añadió NaH (480 mg, 12,0 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC.

La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A continuación, 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (1,01 g, 3,60 mmol, **intermediario 2**) se añadió a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,61 g crudo) como un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500.

[0414] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[0415] A una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,61 g, 3,21 mmol) en DCM (15 mL) se añadió DIPEA (6,22 g, 48,2 mmol) y BOPCl (3,28 g, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0 %-55 %) para dar el compuesto del título (1,21 g, 77,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 482.

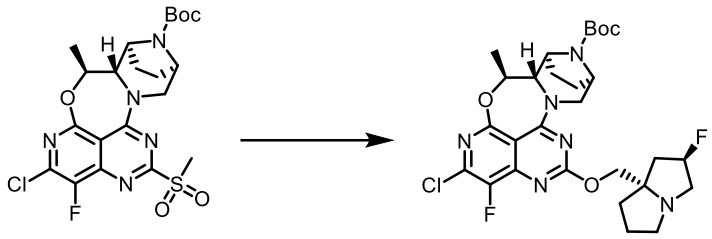
[0416] **Intermediario 11:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[0417] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,21 g, 2,5 mmol, **intermediario 10**) en EtOAc (20 mL) se añadió mCPBA (1,30 g, 7,52 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-60 %) para dar el compuesto

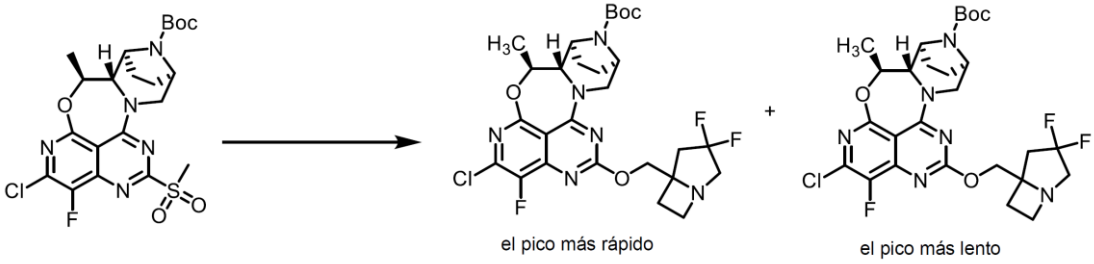
del título (931 mg, 72,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 514. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 5,32 – 5,16 (m, 1H), 4,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,20 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,70 (m, 4H), 1,53 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

[0418] **Intermediario 12:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



[0419] En nitrógeno, a una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (37,5 mg, 0,240 mmol, **intermediario 5**) y (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,6 mg, 0,120 mmol, **intermediario 11**) en tolueno (1,5 mL) se añadió t-BuONa (22,6 mg, 0,240 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (40,6 mg, 58,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 593.

[0420] **Intermediario 13:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-clro-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

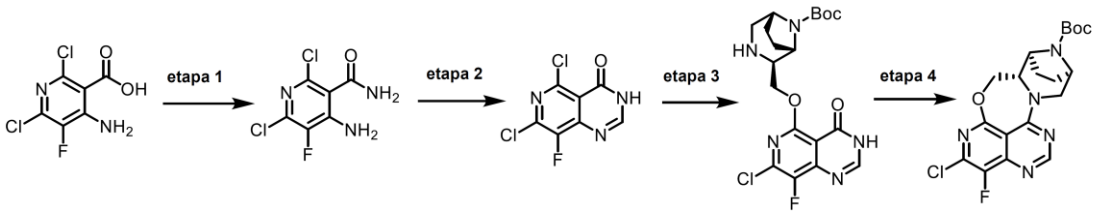


[0421] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (3,50 g, 6,81 mmol, **intermediario 11**) y (3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol (1,30 g, 7,97 mmol, **intermediario 6**) en tolueno (35 mL) se añadió t-BuONa (1,30 g, 13,5 mmol) a 0 $^{o}$C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-6 % de MeOH/DCM) para dar 2,06 g (50,7 % de rendimiento) de una mezcla de dos diastereoisómeros como un sólido blanco. Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (Columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 um; fase móvil A: Hex(0,1 % de DEA): EtOH=50: 50; caudal: 1 mL/min; Gradiente: de 0 % de B a 0 % de B; volumen de inyección: 5 ul ml) para dar un rendimiento de 643 mg del pico más rápido y 676 mg del pico más lento como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 597.

[0422] El pico más rápido (isómero deseado): $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 5,18 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 3,33 – 3,15 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,75 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

[0423] El pico más lento: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 5,18 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 3,33 – 3,15 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,75 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

[0424] **Intermediario 14:** (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[0425] Etapa 1: 4-Amino-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida

[0426] Una solución de ácido 4-amino-2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (2,86 g, 12,7 mmol), $NH_4Cl$ (3,38 g, 63,8 mmol), HATU (7,25 g, 19,1 mmol) y DIPEA (16,5 g, 127 mmol) en DMA (28 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La solución resultante se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con agua (60ml*4). La capa orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-5 %) para dar el compuesto del título (1,61 g, 56,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 224. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,87 (s, 2H).

[0427] Etapa 2: 5,7-dicloro-8-fluoropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona

[0428] Una solución de 4-amino-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (1,51 g, 6,74 mmol) en trietoximetano (30 mL) se agitó a 150 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se trituró con EtOAc/éter de petróleo (1:1, 10 mL). El sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,04 g, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 234. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 13,02 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H).

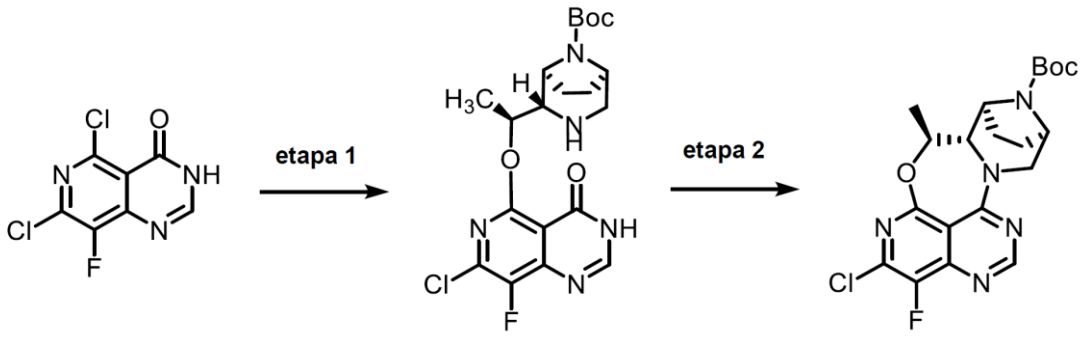
[0429] Etapa 3: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

[0430] En nitrógeno, a una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (624 mg, 2,58 mmol, intermediario 3) en DMF (6 mL) se añadió NaH (134 mg, 3,35 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (601 mg, 2,57 mmol) y se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (50 mL*4). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (452 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 440. $^1H$ RMN (400 MHz, *d6*, *ppm*) δ 8,32 (s, 1H), 4,25 – 4,05 (m, 3H), 3,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,20 -3,11 (m, 1H), 2,80 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,03 -1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,57 (m, 3H), 1,37 (t, J = 9,6 Hz, 9H).

[0431] Etapa 4: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[0432] En nitrógeno, una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (452 mg, 1,03 mmol), BOP-Cl (1,05 g, 4,12 mmol) y DIPEA (1,99 g, 15,5 mmol) en DCM (10 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-40 %) para dar el compuesto del título (315 mg, 72,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 422.

[0433] **Intermediario 15:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



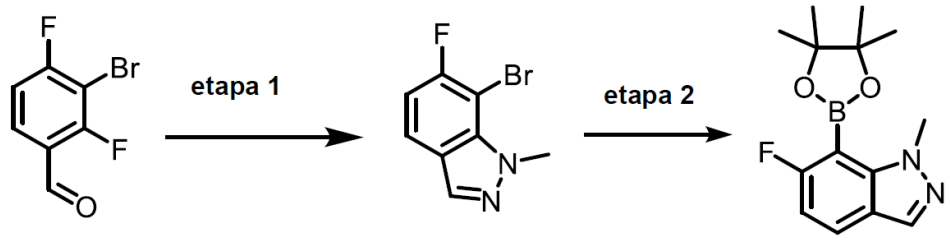

[0434] Etapa 1: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-((7-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

[0435] En nitrógeno, a una solución de (1R,2S,5S)-2-((S)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (229 mg, 0,890 mmol, **intermediario 4**) en DMF (6 mL) se añadió NaH (71,6 mg, 1,79 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (251 mg, 1,07 mmol, **intermediario 14, etapa 2**) y se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con $NH_4Cl$, acuoso diluido con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (476 mg, crudo) como un sólido blanco que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 454.

[0436] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[0437] A una solución de (1*R*,2*R*,5*S*)-2-((*S*)-1-((7-cloro-8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (476 mg, 1,05 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DIPEA (2,03 g, 15,71 mmol) y BOPCl (1,07 g, 4,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0 %-50 %) para dar el compuesto del título (221 mg, 48,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 436.

[0438] **Intermediario 16:** 6-Fluoro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol




[0439] Etapa 1: 7-bromo-6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol

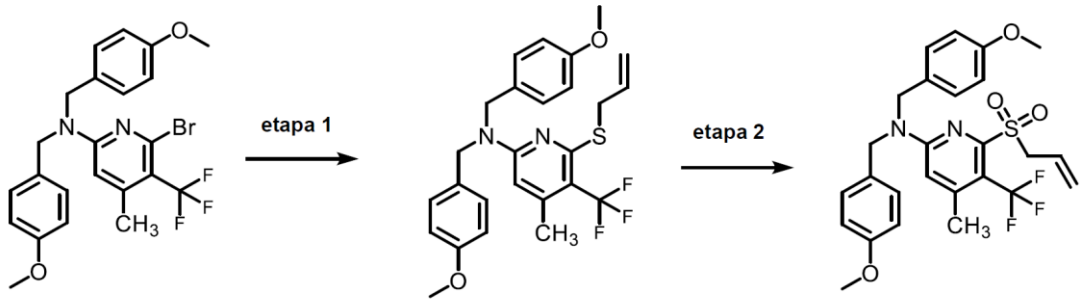
[0440] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-2,4-difluoro-benzaldehído (500 mg, 2,26 mmol), sal de ácido sulfúrico de 1-metilhidrazina (1,63 g, 11,3 mmol) y $K_2CO_3$ (3,12 g, 22,6 mmol) en NMP (15 mL) se agitó a 200 °C durante 2 h con irradiación de microondas. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0~10 %) para dar 7-bromo-6-fluoro-1-metil-indazol (333,2 mg, 64,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 229/231; $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,13 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H).

[0441] Etapa 2: 6-Fluoro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol

[0442] En nitrógeno, una solución de 7 7-bromo-6-fluoro-1-metil-1*H*-indazol (150 mg, 0,660 mmol), $Pin_2B_2$ (836 mg, 3.29 mmol), Pd(dppf)Cl (48.2 mg, 0,0700 mmol) y KOAc (258 mg, 2,63 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante la noche a 80 $^o$C. La solución

resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0–60 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (49,9 mg, 27,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 277. $^1$H-RMN (300 MHz, DMSO- *d6, ppm*): δ 8,07 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,5, 8,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,38 (s, 12H)

[0443] **Intermediario 17** : **6**-(Alilsulfonil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina




[0444] Etapa 1: 6-(Aliltio)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

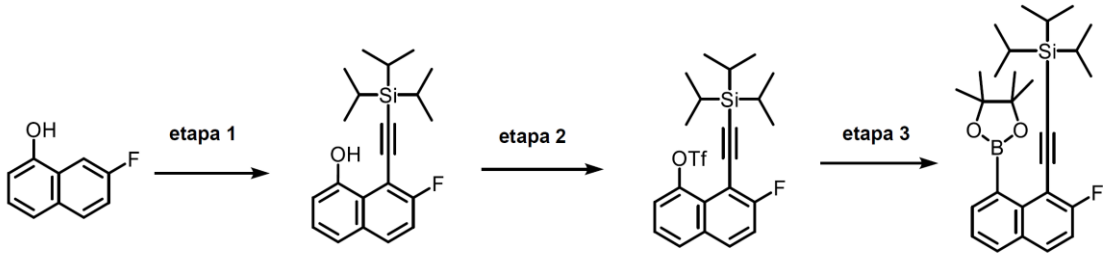
[0445] En nitrógeno, a una solución de alil mercaptan (3,74 g, 50,5 mmol) y $K_2CO_3$ (2,79 g, 20,2 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 6-bromo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (5,01 g, 10,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con acetonitrilo (20 mL). El sólido se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título 5,05 g (crudo), como un aceite rojo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 489.

[0446] Etapa 2: 6-(Alilsulfonil)-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2 amina

[0447] A una solución de 6-alilsulfanil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (5,05 g, 10,3 mmol) en DCM (150 mL) se añadió *m*CPBA (14,3 g, 82,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se desactivó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (100 mL) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice (gradiente: 0 %-65 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1,70 g (31,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 521. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz,

4H), 5,61 (ddt, J = 18,8, 9,4, 7,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,27 (dd, J = 6,0, 1,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

[0448] **Intermediario 18:** ((2-Fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano




[0449] Etapa 1: 7-Fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-ol

[0450] En nitrógeno, a una solución de 7-fluoronaftalen-1-ol (2,50 g, 15,4 mmol) y (bromoetinil)triisopropilsilano (4,82 g, 18,4 mmol) en DCE (24 mL) se añadió dicloro(p-cimen)rutenio(II) dímero (1,42 g, 2,31 mmol), $K_2CO_3$ (2,13 g, 15,4 mmol) y NaOAc (253 mg, 3,09 mmol). La mezcla se agitó a 40ºC durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-15 %) para dar 5,01 g (94,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 9,00 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,06 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 1,13 – 1,06 (m, 21H).

[0451] Etapa 2: 7-Fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato

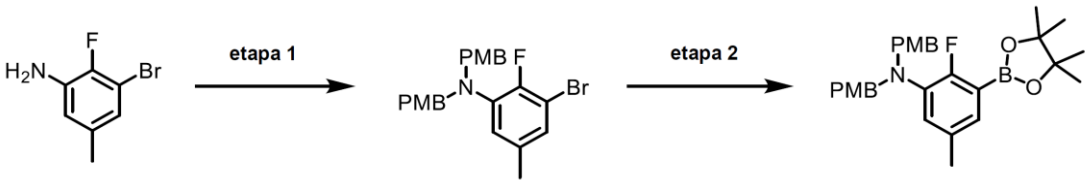
[0452] En nitrógeno, a una solución de 7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-ol (8,95 g, 26,1 mmol) y DIPEA (6,75 g, 52,3 mmol) en DCM (90 mL) se añadió anhidrido trifluorometanosulfónico (11,1 g, 39,2 mmol) gota a gota a -40ºC durante 15 min. La solución se agitó a -40ºC durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-15 %) para dar 10,4 g, (83,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,90 – 7,81 (m, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 1,33 – 1,15 (m, 21H).

[0453] Etapa 3: ((2-Fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano

[0454] En nitrógeno, una solución de 7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato (3,01 g, 6,32 mmol), $Pin_2B_2$ (3,22 g, 12,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (486 mg, 0,630 mmol) y KOAc (1,24 g, 12,7 mmol) en 1,4-Dioxano (12 mL) se agitó a 110 ºC durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc (100

mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-13 %) para dar 1,61 g (55,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,87 – 7,71 (m, 3H), 7,48 – 7,37 (m, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 1H), 1,44 (s, 12H), 1,26 – 1,07 (m, 21H).

[0455] **Intermediario 19:** 2-Fluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



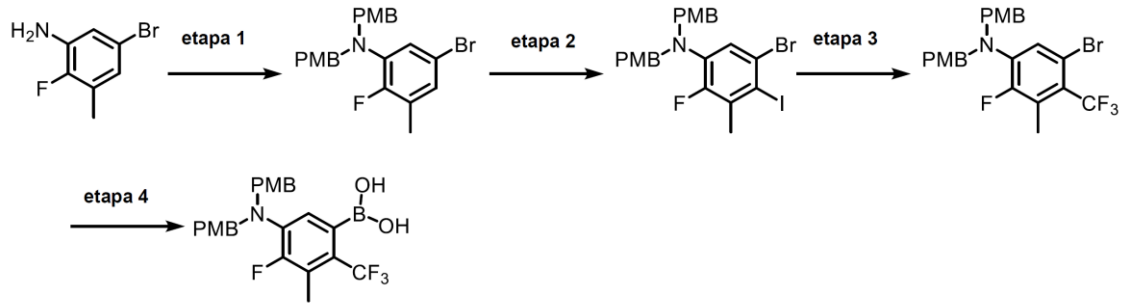

[0456] Etapa 1*:* 3-Bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[0457] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-metilanilina (10,3 g, 50,4 mmol) en THF (90 mL) se añadió NaH (6,06 g, 151 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMBCl (19,7 g, 125 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-9 % de EtOAc/DCM) para dar 20,4 g (90,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 443.

[0458] Etapa 2: 2-Fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0459] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-5-metilanilina (5,01 g, 11,2 mmol), $Pin_2B_2$ (5,72 g, 22,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,73 g, 2,25 mmol) y KOAc (3,31 g, 33,7 mmol) en 1,4-dioxano (55 mL) se agitó durante 5 h a 120ºC. La solución resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 4,81 g (79,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un jarabe amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 492. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,28 (s, 6H), 7,24-7,10 (m, 4H), 6,80 (d, J = 30,0 Hz, 4H), 3,78 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,40 (s, 12H).

[0460] **Intermediario 20:** Ácido (5-(Bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico




[0461] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0462] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-3-metilanilina (4,81 g, 23,5 mmol) en DMF (40 mL) se añadió NaH (2,82 g, 70,5 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 $^{o}$C. La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMBCl (7,42 g, 47,3 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2*80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se suspendió con etanol para proporcionar 6,50 g (crudo) del compuesto del título como un sólido blanquecino que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 444

[0463] Etapa 2: 5-Bromo-2-fluoro-4-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0464] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (5,70 g, 12,8 mmol) en ácido acético (50 mL) se añadió NIS (3,20 g, 14,2 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se diluyó con DCM (150 mL). Las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (4*100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar 7,21 g (98,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 570.

[0465] Etapa 3: 5-Bromo-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

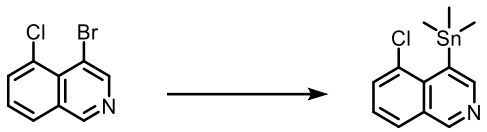
[0466] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (7,08 g, 12,4 mmol) en DMF (80 mL) se añadió metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (15,2 mL, 119 mmol) y CuI (23,4 g, 123 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 75 °C, se diluyó con $H_2O$ (40 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL* 2). Las capas orgánicas

combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-50 %) para proporcionar 3,47 g (54,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 512.

[0467] Etapa 4: Ácido (5-(Bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico

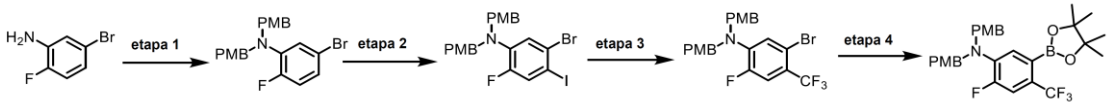
[0468] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (2,40 g, 4,68 mmol) y triisopropil borato (1,60 mL, 6,91 mmol) en THF (35 mL) se añadió n-BuLi (2,2 mL, 2,5 M en THF) a -78 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 ˚C. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso, se diluyó con $H_2O$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL*2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc(0,1 % TEA)/ éter de petróleo (10 % DCM) (0-30 %) para proporcionar 1,22 g (54,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un jarabe amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 477.

[0469] **Intermediario 21:** 5-Cloro-4-(trimetilestanil)isoquinolina




[0470] En nitrógeno, una solución de 4-bromo-5-cloroisoquinolina (450 mg, 1,86 mmol), $Sn_2Me_6$ (2,00 g, 6,10 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (215 mg, 0,190 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó a 100 ºC durante 48 h. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-78 % de acetonitrilo/ agua (0,1 %FA)) para dar 341 mg (56,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 328. $^1H$ RMN (400 MHz, Cloroformo-*d, ppm*) δ 9,22 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 0,47 (s, 9H).

[0471] **Intermediario 22:** 2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina e



[0472] Etapa 1: 5-Bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0473] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-anilina (10,1 g, 53,2 mmol) en DMF (70 mL) se añadió NaH (6,40 g, 160 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. Se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMBCl (18,2 g, 117 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso (20 mL), se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con agua (200 mL*4). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-17 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar 24,1 g del compuesto del título como un jarabe amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 430.

[0474] Etapa 2: 5-Bromo-2-fluoro-4-yodo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0475] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (23,9 g, 55,5 mmol) y NIS (14,9 g, 66,5 mmol) en ácido acético (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso (15 mL), se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (250 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-22 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar 16,7 g (54,0 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 556.

[0476] Etapa 3: 5-Bromo-2-fluoro-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)anilina

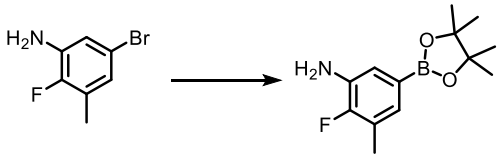
[0477] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)anilina (1,01 g, 1,82 mmol), metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (3,46 g, 18,0 mmol) y CuI (3,42 g, 18,0 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 90 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (35 mL* 4). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-85 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 460 mg (51,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 498.

[0478] Etapa 4: 2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0479] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*, *N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)anilina (321 mg, 0,640 mmol), $Pin_2B_2$ (327 mg, 1,29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (99,1 mg, 0,131 mmol) y KOAc (189 mg, 1,93 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó durante 1 h a 110 ºC. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-12 % de

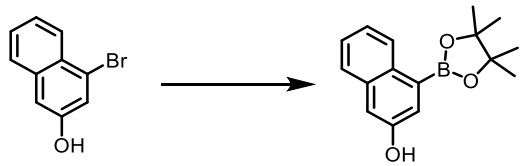
EtOAc / éter de petróleo) para dar 160 mg (45,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 546.

[0480] **Intermediario 23:** 2-Fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



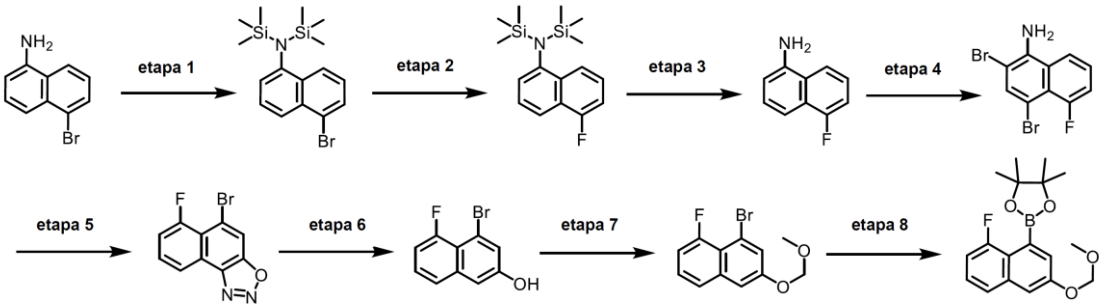

[0481] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-3-metil-anilina (101 mg, 0,493 mmol), $Pin_2B_2$ (253 mg, 0,996 mmol), KOAc (145 mg, 1,48 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (38,4 mg, 0,0500 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó durante 3 horas a 110 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 *10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-8 %) para proporcionar 184 mg (crudo, contiene algo de $Pin_2B_2$) del compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 251.

[0482] **Intermediario 24:** 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol




[0483] En nitrógeno, una solución de 4-bromonaftalen-2-ol (400 mg, 1,79 mmol), $Pin_2B_2$ (911 mg, 3,59 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (275 mg, 0,360 mmol) y KOAc (527 mg, 5,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó durante 2 h a 110 ºC. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 335 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 271. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 9,66 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,42-7,24 (m, 3H), 1,38 (s, 12H).

[0484] **Intermediario 25:** 2-(8-Fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano




[0485] Etapa 1: *N*-(5-Bromonaftalen-1-il)-1,1,1-trimetil-*N*-(trimetilsilil)silanamina

[0486] En nitrógeno, a una solución de 5-bromonaftalen-1-amina (45,3 g, 204 mmol) en THF (500 mL) se añadió LiHMDS (451 mL, 1M en THF) a -78ºC y se agitó a 20ºC durante 3 h. A continuación, la solución se volvió a enfriar hasta -78ºC. TMSCl (48,7 g, 448 mmol) se añadió a -78ºC. La mezcla se calentó naturalmente hasta 20ºC y se agitó a 20ºC durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se trató con hexano. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 87,1 g (crudo) del compuesto del título como un aceite rojo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 443. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8,21 – 8,16 (m, 1H), 7,97 – 7,84 (m, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 0,04 (s, 21H).

[0487] Etapa 2: *N*-(5-Fluoronaftalen-1-il)-1,1,1-trimetil-*N*-(trimetilsilil)silanamina

[0488] En nitrógeno, a una solución de *N*-(5-bromonaftalen-1-il)-1,1,1-trimetil-*N*-(trimetilsilil)silanamina (87,2 g, 238 mmol) en THF (800 mL) se añadió n-BuLi (148 mL, 2,5 M en n-hexano) a -78 ºC y se agitó durante 20 min a -78 ºC. A continuación, se añadió *N*-Fluoro-*N*-(fenilsulfonil) bencenosulfonamida (121 g, 382 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se calentó naturalmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL*3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 100 % de éter de petróleo) para dar 45,1 g (62,1 %) del compuesto del título como un jarabe rojo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 203.

[0489] Etapa 3: 5-Fluoronaftalen-1-amina

[0490] A una solución de *N*-(5-Fluoronaftalen-1-il)-1,1,1-trimetil-*N*-(trimetilsilil)silanamina (45,1 g, 148 mmol) en MeOH (300 mL) se añadió HCl acuoso (40 mL, 1 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía

de fase inversa (gradiente: 0-65 % de acetonitrilo en agua (0,1 % de TFA)) para dar 23,4 g (98,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 162. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,69 – 7,55 (m, 2H), 7,47 – 7,26 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 4,20 (s, 2H).

[0491] Etapa 4: 2,4-Dibromo-5-fluoronaftalen-1-amina

[0492] A una solución de 5-fluoronaftalen-1-amina (10,0 g, 62,0 mmol) en HOAc (100 mL) se añadió una solución de bromina (21,4 g, 134 mmol) en HOAc (100 mL) a 0 ºC. A continuación, la mezcla se agitó a 70 ºC durante 3 h Se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con HOAc (300 mL). A continuación, el sólido se suspendió en NaOH acuoso (15 %, 200 mL) y se agitó durante 20 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (200 mL), se secó a vacío para dar 20,1 g (crudo) del compuesto del título como un sólido negro que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 318. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,85 (s, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 4,67 (br s, 2H).

[0493] Etapa 5: 5-Bromo-6-fluoronafto[1,2-*d*][1,2,3]oxadiazol

[0494] A una solución de 2,4-dibromo-5-fluoronaftalen-1-amina (18,0 g, 56,4 mmol) en ácido propiónico (45,0 mL, 603 mmol) y HOAc (360 mL) se añadió $NaNO_2$ (5,84 g, 84,6 mmol) a 0 ºC. A continuación, la mezcla se agitó a 0 ºC durante 50 min, se calentó hasta 20 ºC y se agitó durante 1,5 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (200 mL) y se secó a vacío para dar 10,9 g (crudo) del compuesto del título como un sólido marrón que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 269. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 – 6,99 (m, 2H).

[0495] Etapa 6: 4-Bromo-5-fluoronaftalen-2-ol

[0496] A una solución de 5-bromo-6-fluoronafto[1,2-*d*][1,2,3]oxadiazol (10,9 g, 40,8 mmol) en EtOH (150 mL) y THF (75 mL) se añadió $NaBH_4$ (3,15 g, 82,9 mmol) a 0 ºC. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se desactivó con $NaHSO_4$ (125 mL, 10 % en agua). La mayor parte de EtOH se eliminó a vacío. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3*150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), salmuera (150 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-55 % de EtOAc /éter de petróleo) para dar 5,10 g (51,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un

sólido marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 241. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 2H).

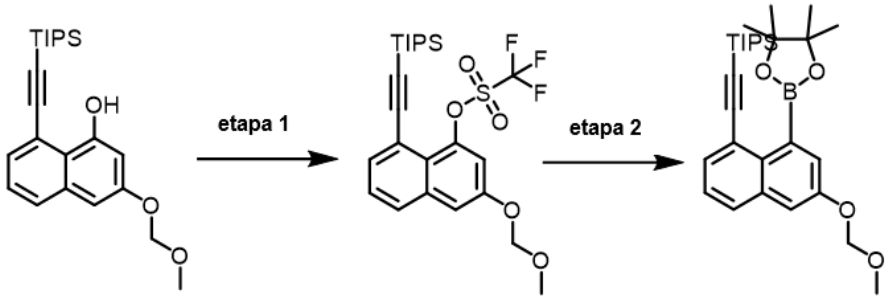
[0497] Etapa 7: 1-Bromo-8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftaleno

[0498] A una solución de 4-bromo-5-fluoronaftalen-2-ol (4,11 g, 17,0 mmol) en DCM (42,0 mL) se añadió MOMBr (3,82 g, 30,6 mmol) y DIPEA (5,52 g, 42,7 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3*50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de EtOAc /éter de petróleo) para dar 4,12 g (84,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 299. $^1$H-MNR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

[0499] Etapa 8: 2-(8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0500] En nitrógeno, una solución de 1-bromo-8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen (5,1 g, 17,9 mmol), $Pin_2B_2$ (11,4 g, 44,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,38 g, 1,80 mmol) y KOAc (5,28 g, 53,8 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agitó a 110 ºC durante 4 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de la reacción resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–25 % EtOAc /éter de petróleo) para dar 7,60 g (contiene 45 % $Pin_2B_2$) del compuesto del título como un sólido blanco que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 333. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 3H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,46 (s, 12H).

[0501] **Intermediario 26:** Triisopropil((6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)silano



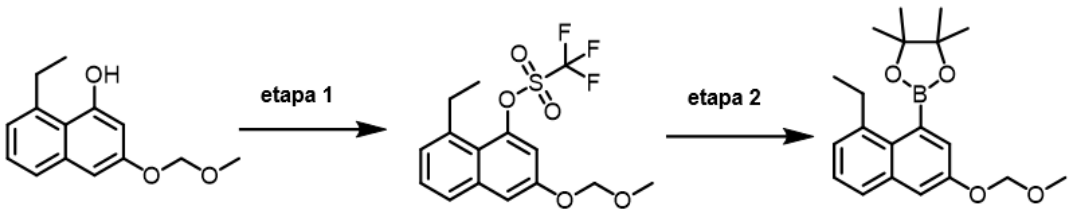
[0502] Etapa 1: 3-(Metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato

[0503] A una solución de 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-ol (1,00 g, 2,60 mmol) y *N*-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (1,23 g, 3,13 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (114,6 mg, 2,86 mmol, 60 % en aceite) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante de la reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de EtOAc/ éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,41 g, 92,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 580. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,27 – 1,13 (m, 21H).

[0504] Etapa 2: Triisopropil((6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)silano

[0505] En nitrógeno, una solución de 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato (1,12 g, 2,17mmol), $Pin_2B_2$ (1,65 g, 6,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (166,7 mg, 0,22 mmol) y KOAc (745 mg, 7,59 mmol) en tolueno (11 mL) se agitó a 110ºC durante la noche. La mezcla se distribuyó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc/ éter de petróleo) para dar 833 mg (77,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 558. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,45 (s, 12H), 1,23 – 1,15 (m, 21H).

[0506] **Intermediario 27:** 2-(8-Etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



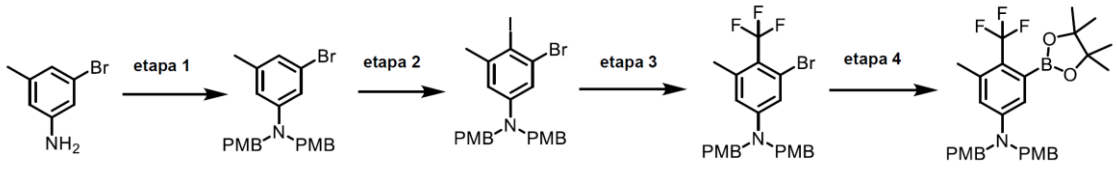

[0507] Etapa 1: 8-Etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato

[0508] En nitrógeno, a una solución de 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ol (1,00 g, 4,31 mmol) en DCM (15 mL) se añadió DIPEA (2,22 g, 17,2 mmol) y $Tf_2O$ (1,82 g, 6,45 mmol) a -40ºC. Se agitó la solución resultante a -40ºC durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 1,41 g (89,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 365. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,69 –7,63 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 1,35 – 1,28 (m, 3H).

[0509] Etapa 2: 2-(8-Etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0510] En nitrógeno, una solución de 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato (1,41 g, 3,87mmol), $Pin_2B_2$ (2,95 g, 11,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (298 mg, 0,390 mmol) y KOAc (949 mg, 9,67 mmol) en 1,4-dioxano (15ml) se agitó a 110 ºC durante la noche. La mezcla se distribuyó entre EtOAc y agua. La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 872 mg (65,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 343. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 1,46 (s, 12H), 1,42 – 1,34 (m, 3H).

[0511] **Intermediario 28:** *N*,*N*-bis(4-Metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina




[0512] Etapa 1*:* 3-Bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[0513] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-5-metil-anilina (500 mg, 2,69 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaH (324 mg, 8,10 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. Se agitó durante 0,5 horas. A continuación, se añadió PMBCl (1,05g, 6,69 mmol) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de

etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (441 mg, 87,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 426/428.

[0514] Etapa 2: 3-Bromo-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[0515] A una solución de 3-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (2,00 g, 4,69 mmol) en DMF (20 mL) se añadió NIS (1,58 g, 7,03 mmol) y TsOH (96,0 mg, 0,560 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación, se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$. La solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-18 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,58 g, 50,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 552/554.

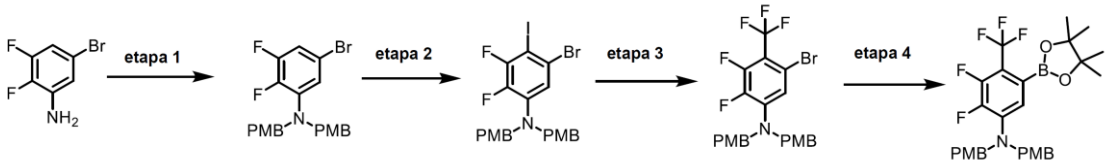
[0516] Etapa 3: 3-Bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[0517] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-4-yodo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (1,58 g, 2,86 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,82 mL, 14,3 mmol) y CuI (547 mg, 2,86 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 90 $^oC$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (695 mg, 43,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 494/496.

[0518] Etapa 4: *N*,*N*-Bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil) anilina

[0519] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,2 mmol), $Pin_2B_2$ (153,6 mg, 0,600 mmol), $PdCl_2$(dppf) (15,0 mg, 0,0200 mmol) y KOAc (59,3 mg, 0,610 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 100 $^oC$ durante 3 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (33,0 mg, 22,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 542.

[0520] **Intermediario 29:** 2,3-Difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina




[0521] Etapa 1: 5-Bromo-2,3-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0522] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-anilina (500 mg, 2,40 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (384 mg, 9,6 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 $^{o}$C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió PMBCl (1,13g, 7,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (900 mg, 84,6 % de rendimiento) como un aceite. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 448.

[0523] Etapa 2: 5-Bromo-2,3-difluoro-4-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0524] Una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]anilina (900 mg, 2,01 mmol) y NIS (676 mg, 3,02 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (800 mg, 69,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 574.

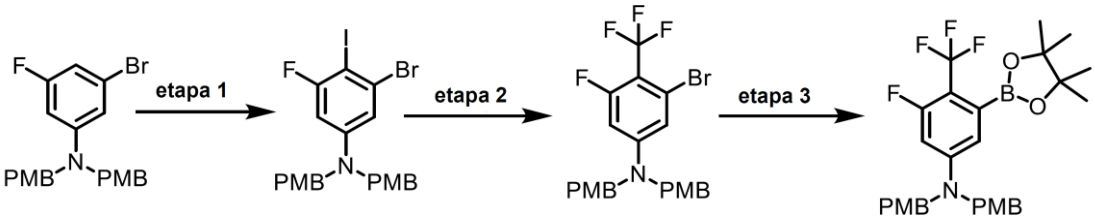
[0525] Etapa 3: 5-Bromo-2,3-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)anilina

[0526] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]anilina (900 mg, 1,57 mmol) y metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,50 g, 7,85 mmol) en DMA (9 mL) se añadió CuI (300 mg, 1,57 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 90 $^{o}$C durante 4 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (600 mg, 74,1 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 516.

[0527] Etapa 4: 2,3-Difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0528] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)anilina (500 mg, 0,970 mmol), $Pin_2B_2$ (739 mg, 2,91 mmol), $PdCl_2$(dppf) (71,0 mg, 0,100 mmol) y KOAc (285 mg, 2,91 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 100 $^oC$ durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (260 mg, 47,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 564.

[0529] **Intermediario 30:** 3-Fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina




[0530] Etapa 1: 3-Bromo-5-fluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0531] A una solución de 3-bromo-5-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]anilina (600 mg, 1,39 mmol) y NIS (484 mg, 2,16 mmol) en DMF (5 mL) se añadió TsOH (29,0 mg, 0,170 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-25 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para proporcionar 200 mg (25,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 556.

[0532] Etapa 2: 3-Bromo-5-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)anilina

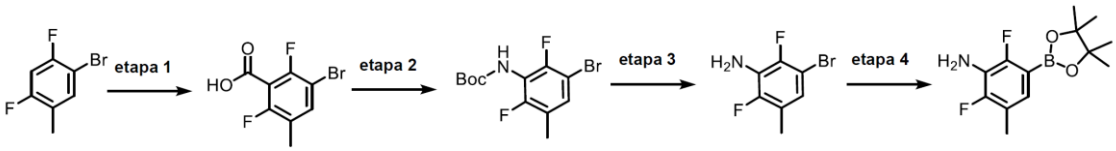
[0533] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-5-fluoro-4-yodo-N,N-bis[(4-metoxifenil) metil] anilina (100 mg, 0,180 mmol) y CuI (46,0 mg, 0,240 mmol) en DMF (1 mL) se añadió metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato (0,16 mL, 1,19 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-25 % de acetato

de etilo / éter de petróleo) para proporcionar 125 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 498.

[0534] Etapa 3: 3-Fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0535] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-5-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)anilina (129 mg, 0,260 mmol), $PdCl_2$(dppf) (19,0 mg, 0,0300 mmol), KOAc (76,0 mg, 0,780 mmol) y $Pin_2B_2$ (198 mg, 0,780 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 110 °C durante la noche. La solución resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente del disolvente: 0-60 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 50 mg (35,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 546.

[0536] **Intermediario 31:** 2,6-Difluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[0537] Etapa 1: ácido 3-Bromo-2,6-difluoro-5-metilbenzoico

[0538] En nitrógeno, a una solución agitada de 1-bromo-2,4-difluoro-5-metilbenceno (1,00 g, 4,83 mmol) en THF (25 mL) se añadió LDA (3,14 mL, 6,28 mmol, 2 mol/l en THF) a -85 ºC. La solución se agitó durante 2 h a -85 ˚C. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una solución de hielo seco (250 g) en THF (25 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con una solución de $NH_4Cl$ (100 mL). THF se eliminó bajo presión reducida y la solución residual se acidificó hasta pH=1 con 1 mol/l de solución de HCl. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con $H_2O$ para dar el compuesto del título (980 mg, 80,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 14,14 (s, 1H), 7,90 – 7,77 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

[0539] Etapa 2: (3-bromo-2,6-difluoro-5-metilfenil)carbamato de *terc*-butilo

[0540] Una solución de ácido 3-bromo-2,6-difluoro-5-metil-benzoico (2,00 g, 7,97 mmol), difenil azidofosfato (3,28 g, 11,9 mmol) y trietilamina (1,62 g, 16,0 mmol) en 2-metil-2-propanol (50 mL) se agitó durante la noche a 90 ºC, a continuación, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar

(2,00 g, 77,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M-H]^+$ = 320.

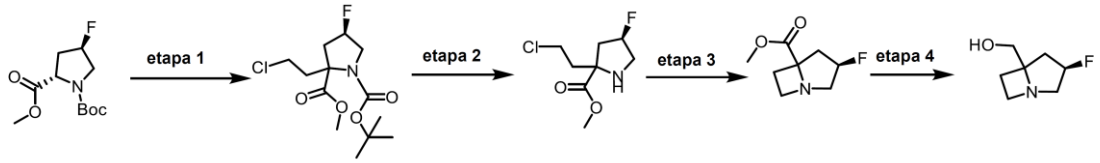
[0541] Etapa 3: 3-Bromo-2,6-difluoro-5-metilanilina

[0542] Una solución de N-(3-bromo-2,6-difluoro-5-metil-fenil) carbamato de *terc*-butilo (2,00 g, 6,21 mmol) y HCl (30 mL, 4 mol/l en dioxano) en diclorometano (30 mL) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se distribuyó entre $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar (1 g, 77,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+1+MeCN]^+$ = 263.

[0543] Etapa 4: 2,6-Difluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0544] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-2,6-difluoro-5-metil-anilina (300 mg, 1,35 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (10 mL) se añadió $Pin_2B_2$ (515 mg, 2,03 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (98,9 mg, 0,140 mmol) y KOAc (265 mg, 2,70 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a 90 ˚C. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar (310 mg, 85,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+1+MeCN]^+$ = 311.

[0545] **Intermediario 32:** ((3*S*)-3-Fluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol




[0546] Etapa 1: 1-(ter-butil) 2-metil (4*R*)-2-(2-cloroetil)-4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato

[0547] En nitrógeno, a una solución de 1-(*terc*-butil) 2-metil (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (5,00 g, 20,2 mmol) y HMPA (10,9 g, 60,9 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) se añadió LiHMDS en THF (60,7 mL, 60,7 mmol, 1 M) a -78 ºC. La solución resultante se agitó a -78 ºC durante 1 h. A continuación, se añadió 1-bromo-2-cloroetano (8,36 mL, 100 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se desactivó con $NH_4Cl$ (acuoso), se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ y se concentraron a

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 1,26 g (20,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 310.

[0548] Etapa 2: Metil (4*R*)-2-(2-cloroetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato

[0549] A una solución de 1-(*terc*-Butil) 2-metil (4*R*)-2-(2-cloroetil)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (1,26 g, 3,87 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió TFA (5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar 2 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 210.

[0550] Etapa 3: Metil (3*S*)-3-fluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-carboxilato

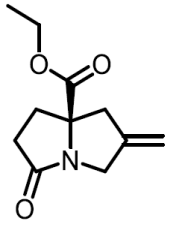
[0551] Una solución de metil (4*R*)-2-(2-cloroetil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato (2,00 g, 3,82 mmol) y $K_2CO_3$ (1,60 g, 11,6 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a 85 ºC durante 1 h. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2,9 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 174.

[0552] Etapa 4 : ((3S)-3-Fluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol

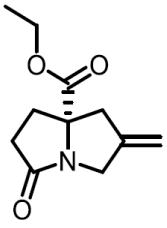
[0553] En nitrógeno, a una solución de metil (3*S*)-3-fluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-carboxilato (2,90 g, 16,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ en THF (16,7 mL, 16,7 mmol, 1 M) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se desactivó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ y se filtró. El disolvente se eliminó al soplar $N_2$ (volátil) para proporcionar 2 g (crudo) como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 146.

[0554] **Intermediario 33:** ((7a'S)-2,2-Difluorodihidro-1'H,3'H-spiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metanol.

[0555] Etapa 1: Etil (*R*)-2-metilen-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato y Etil (*S*)-2-metilen-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato



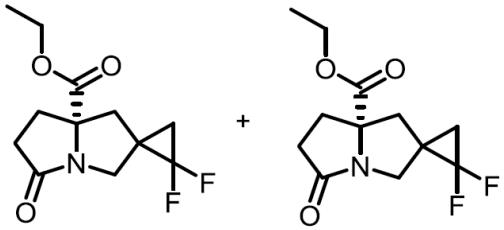

el pico más rápido




el pico más lento

[0556] Etil 2-metilen-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato (19,9 g, se separó mediante SFC Quiral (Columna: CHIRALPAK IH, 50*250 mm; fase móvil A: CO2, fase móvil B: EtOH; caudal: 150 mL/min; gradiente: 26 % de B; 220 nm; RT1: 4,8; RT2: 6,43; volumen de inyección: 1,8 mL; cantidad de corridas: 122) para dar etil (*R*)-2-metilen-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (7,61 g, el pico más rápido) y etil (*S*)-2-metilen-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (7,29 g, el pico más lento). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 210. $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ5,12 – 5,00 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,53 – 2,41 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). Las HRMN de dos isómeros son iguales.

[0557] Etapa 2: Etil (7*a*'*S*)-2,2-difluoro-5'-oxodihidro-1'*H*,3'*H*-spiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-carboxilato




el pico más rápido

isómero deseado

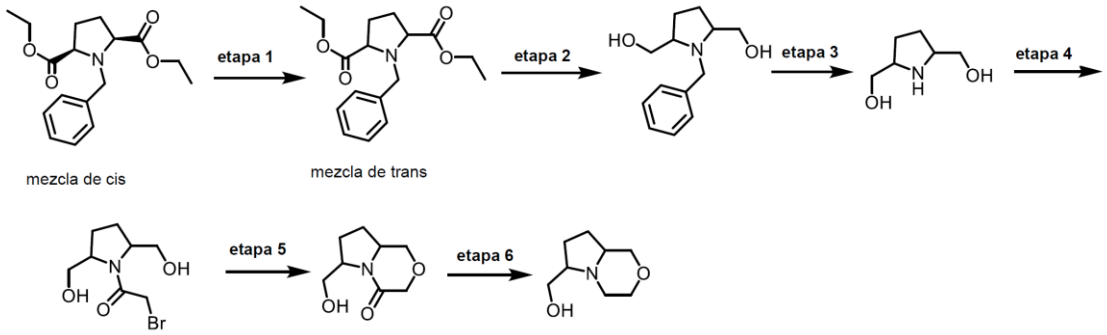
el pico más lento

[0558] En nitrógeno, una solución de etil (*S*)-2-metilen-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-carboxilato (200 mg, 0,960 mmol) y NaI (71,7 mg, 0,480 mmol) en THF (5 mL) se añadió $TMSCF_3$ (476 mg, 3,35 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2,5 h a 65 °C. La solución se diluyó con DCM, se lavó con tiosulfato de sodio y se secó con $Na_2SO_4$. La capa orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-35 % acetato de etilo /éter de petróleo) para dar dl pico más rápido 95,0 mg (38,3 % de rendimiento) y (gradiente: 35 %-90 % de acetato de etilo /éter de petróleo) para dar el pico más lento 108 mg, (43,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 260.El pico más rápido: $^1$H MNR (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) *δ* 4,25-4,19 (m, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,04 (d, *J* = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,12 (m, 5H), 1,60 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). El pico más lento: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) *δ* 4,24 – 4,08 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 11,7, 2,7 Hz, 1H), 3,11 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,72 – 2,54 (m, 1H), 2,44 – 2,13 (m, 5H), 1,79-1,58 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

[0559] Etapa 2: ((7*a'S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-spiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7*a*'(5'*H*)-il)metanol

[0560] En nitrógeno, a una solución de etil (7*a*'*S*)-2,2-difluoro-5'-oxodihidro-1'*H*,3'*H*-spiro[ciclopropan-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-carboxilato (95,0 mg, 0,370 mmol, el pico más rápido de la etapa anterior) en THF (2,5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,1 mL, 1 M en THF). La solución se agitó a 65 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con $Na_2SO_4$•$10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 42,0 mg (56,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 204.

[0561] **Intermediario 34**: (Hexahidro-1*H*-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metanol (mezcla de trans)




[0562] Etapa 1: Dietil 1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato (mezcla de trans)

[0563] A una solución de dietil *cis*-1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato (8,60 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) se añadió LiHMDS (43,4 mL, 56,4 mmol) a -35 °C. Después de 1 h, la reacción se desactivó con una solución de $NH_4Cl$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para dar 1,27 g (14 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. El *cis*-isómero se recuperó (6,3 g). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 306,2. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 7,32 – 7,20 (m, 5H), 4,13 – 3,87 (m, 6H), 3,75 – 3,60 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,25 – 1,06 (m, 3H).

[0564] Etapa 2: (1-bencilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (mezcla de trans)

[0565] A una solución helada de dietil *trans*-1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato (2,30 g, 7,53 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) en nitrógeno se añadió $LiAlH_4$ (716 mg, 18,8 mmol) en varias porciones. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se desactivó con $Na_2SO_4$•$10H_2O$. El sólido se filtró, y el

filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para proporcionar 1,65 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 222,1. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 7,38 – 7,15 (m, 5H), 4,34 (s, 2H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 2H).

[0566] Etapa 3: Pirrolidin-2,5-diildimetanol (mezcla de trans)

[0567] En hidrógeno (1 atm), una solución de (1-bencilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (0,60 g, 2,7 mmol) y Pd / C (180 mg, 10 % p/p) en metil alcohol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró para dar 405 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 132,1. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

[0568] Etapa 4: 1-(2,5-Bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-bromoetian-1-ona (mezcla de trans)

[0569] A una solución helada de pirrolidin-2,5-diildimetanol (355 mg, 2,71 mmol) y *N*-metil morfolina (410 mg, 4,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió 2-bromoacetil bromuro (539 mg, 2,67 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 130 mg (19 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 252,1. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 5,03 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,92 – 3,87 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,04 – 1,72 (m, 4H).

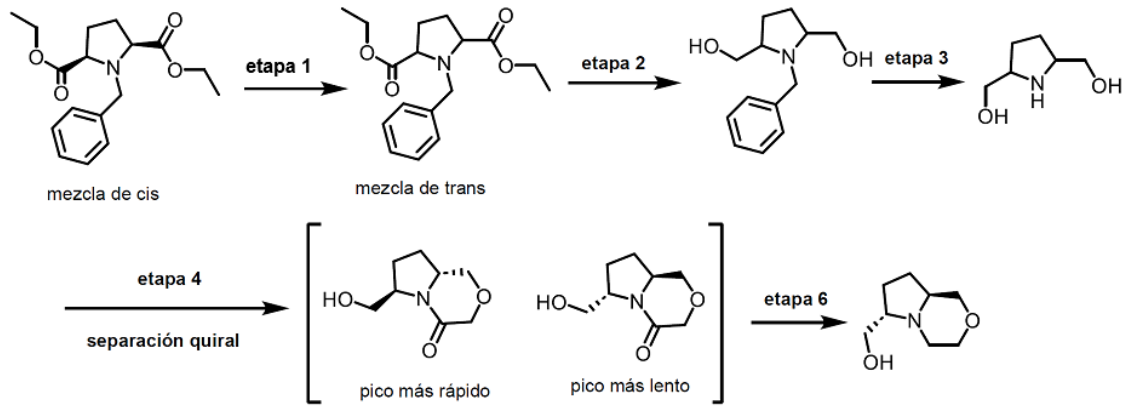
[0570] Etapa 5: 6-(Hidroximetil)tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona (mezcla de trans)

[0571] A una suspensión helada de NaH (65,0 mg, 1,63 mmol, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 1-(2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-bromoetan-1-ona (130 mg, 0,517 mmol) en 1 mL THF. Después de 1 h, la solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con agua y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (37,0 mg, 42 % de rendimiento). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 172,2. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,14 – 3,97 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,82 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,19 (m, 1H).

[0572] Etapa 6: (Hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metanol (mezcla de trans)

[0573] A una suspensión helada de $LiAlH_4$ (27,3 mg, 0,720 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) en nitrógeno se añadió 6-(hidroximetil)tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona (60,0 mg, 0,350 mmol) en 0,5 mL THF. La solución resultante se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con $Na_2SO_4$•$10H_2O$. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (60 mg, crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 158,1. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0574] **Intermediario 34A**: ((6*S*,8a*S*)-Hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metanol




[0575] Etapa 1: Dietil 1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato (mezcla de trans)

[0576] A una solución de dietil *cis*-1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato (8,60 g, 28,2 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) se añadió LiHMDS (43,4 mL, 56,4 mmol) a -35 °C. Después de 1 h, la reacción se desactivó con una solución de $NH_4Cl$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de acetato de etilo / éter de petróleo) para dar 1,27 g (14 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. El *cis*-isómero se recuperó (6,3 g). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 306,2. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 7,32 – 7,20 (m, 5H), 4,13 – 3,87 (m, 6H), 3,75 – 3,60 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,25 – 1,06 (m, 3H).

[0577] Etapa 2: (1-bencilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (mezcla de trans)

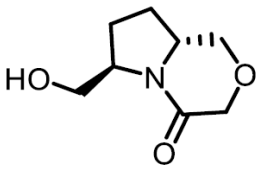
[0578] A una solución helada de dietil *trans*-1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato (2,30 g, 7,53 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) en nitrógeno se añadió $LiAlH_4$ (716 mg, 18,8

mmol) en varias porciones. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se desactivó con $Na_2SO_4$•$10H_2O$. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para proporcionar 1,65 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 222,1. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 7,38 – 7,15 (m, 5H), 4,34 (s, 2H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 2H).

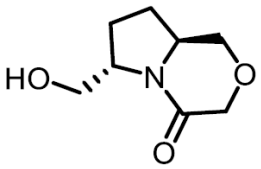
[0579] Etapa 3: Pirrolidin-2,5-diildimetanol (mezcla de trans)

[0580] En hidrógeno (1 atm), una solución de (1-bencilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (0,60 g, 2,7 mmol) y Pd / C (180 mg, 10 % p/p) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró para dar 405 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 132,1. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

[0581] Etapa 4: (6*R*,8a*R*)-6-(Hidroximetil)tetrahidro-1*H*-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona y (6*S*,8a*S*)-6-(hidroximetil)tetrahidro-1*H*-pirrol[2,1-c][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona




pico más rápido




pico más lento

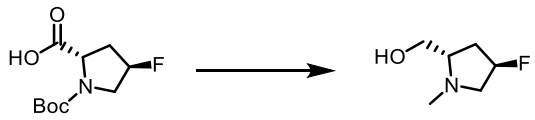
[0582] A una solución de pirrolidin-2,5-diildimetanol (7,9 g, 60,305 mmol) en IPA (300,0 mL) se añadió potasio trimetilsilanolato (16,98 g, 132,671 mmol) a 0 ºC. A continuación, se añadió 2-bromoacetil bromuro (13,27 g, 66,336 mmol). La solución se agitó durante 1 min a 0 °C. La reacción se desactivó con MeOH (20 mL). Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH/diclorometano) para proporcionar 3,9 g (mezcla de trans) del compuesto del título como un aceite amarillo. Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral con las siguientes condiciones (Columna, CHIRAL ART Amylose-SA, 3*25cm,5um; fase móvil, $CO_2$ (70 %) y MeOH(0,1 % 2 M $NH_3$-MeOH)(30 %)) para dar el pico más rápido 1,98 g y el pico más lento 1,9 g (isómero deseado) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 172. H-RMN-PH-GNE-VINT-073-0: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 4,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H),

3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,34 - 1,25 (m, 1H).

[0583] Etapa 5: ((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metanol

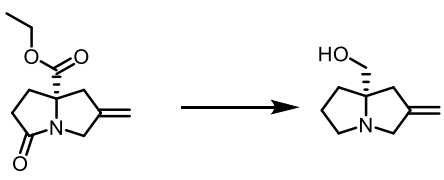
[0584] A una suspensión helada de $LiAlH_4$ (27,3 mg, 0,720 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) en nitrógeno se añadió (6*S*,8a*S*)-6-(hidroximetil)tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona (60,0 mg, 0,350 mmol) en 0,5 mL THF. La solución resultante se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con $Na_2SO_4$•$10H_2O$. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (60 mg, crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 158,1. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0585] **Intermediario 35:** ((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol



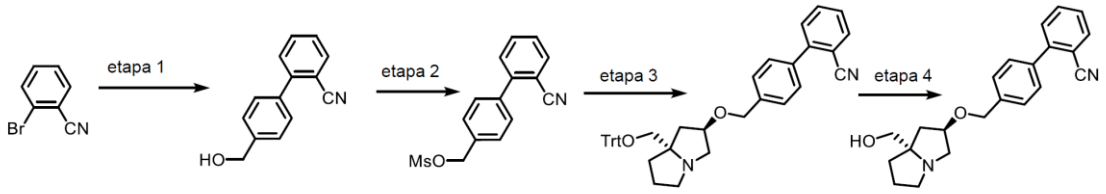

[0586] En nitrógeno, a una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (60,0 g, 257 mmol) en tetrahidrofurano (1000 mL), se añadió $LiAlH_4$ (19,6 g, 515 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación, se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente agua (20 mL) para desactivar la reacción, seguido de una solución acuosa de NaOH al 20 % (20 mL) y 20 mL de agua. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM, se secó en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de MeOH en DCM (0,1 % TEA)) para proporcionar 12,4 g (36 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 134. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 5,25 – 4,97 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 6,0, 5,0 Hz, 1H), 3,50 – 3,22 (m, 3H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07-1,87 (m, 1H), 1,87-1,60 (m, 1H).

[0587] **Intermediario 36:** (*R*)-(2-Metilentetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol y (*S*)-(2-Metilentetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol



[0588] En nitrógeno, a una solución de etil (*S*)-2-metilen-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato (110 mg, 0,510 mmol **intermediario 33, etapa 1**) en tetrahidrofurano (5 mL)se añadió LiAlH**4** (1,1 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 70 °C. La mezcla se desactivó con $Na_2SO_4$ $10H_2O$ anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó al soplar nitrógeno (bajo punto de ebullición para el producto) para dar el compuesto del título (62,8 mg, crudo) que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 154.

[0589] **Intermediario 37:** 4'-((((2*R*,7a*S*)-7a-(Hidroximetil) hexahidro-1*H*-pirrolizin-2-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo




[0590] Etapa 1: 4'-(Hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

[0591] En nitrógeno, una solución de 2-bromobenzonitrilo (1,25 g, 6,87 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (793 mg, 0,690 mmol), ácido 4-(hidroximetil) fenilborónico (1,15 g, 7,55 mmol), $K_2CO_3$ (1,90 g, 13,8 mmol) y agua (5 mL) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se agitó durante 12 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % EtOAc / éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,26 g, 87,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 8,00 – 7,90 (m, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 6H), 5,75 (s, 1H), 4,69 (s, 2H).

[0592] Etapa 2: (2'-Ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)metil metanosulfonato

[0593] A una solución de 2-[4-(hidroximetil)fenil]benzonitrilo (235 mg, 1,12 mmol)] y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,58 mL, 3,36 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió anhidrido metanosulfónico (254 mg, 1,46 mmol) a 0ºC en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con $CH_2Cl_2$ y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (320 mg, crudo) como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+Na]^+$= 310.

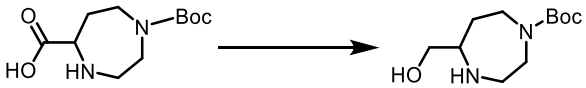
[0594] Etapa 3: 4'-((((2*R*,7a*S*)-7a-((Tritiloxi)metil)hexahidro-1*H*-pirrolizin-2-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

[0595] En nitrógeno, a una solución de (2*R*,8*S*)-8-(tritiloximetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-2-ol (448 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió NaH (269 mg, 6,73 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A continuación, [4-(2-cianofenil)fenil]metil metanosulfonato (322 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C durante 12 horas. La reacción se desactivó con solución saturada de $NH_4Cl$ (20 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar (440 mg, 66,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 591.

[0596] Etapa 4: 4'-((((2*R*,7a*S*)-7a-(Hidroximetil)hexahidro-1*H*-pirrolizin-2-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo

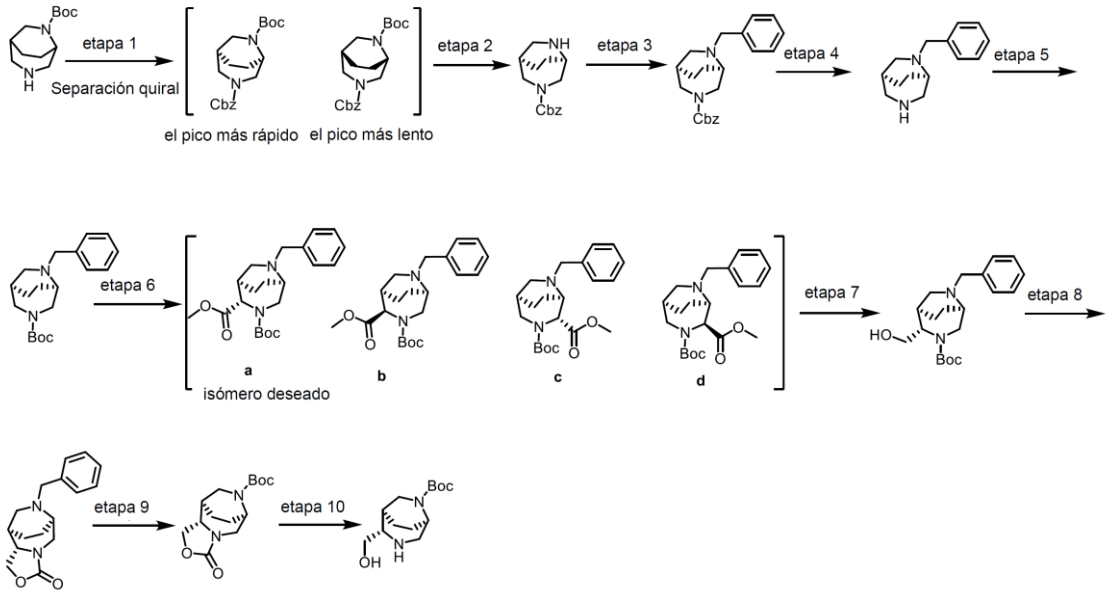
[0597] Una solución de 4'-((((2*R*,7a*S*)-7a-((tritiloxi)metil)hexahidro-1*H*-pirrolizin-2-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (440 mg, 0,740 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0–60 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de TFA)) para dar el compuesto del título (220 mg, 84,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 349.

[0598] **Intermediario 38:** 5-(hidroximetil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo




[0599] Una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-1,4-diazepan-5-carboxílico (200 mg, 0,820 mmol) y $BH_3$·THF (4,91 mL, 4,91 mmol, 1 M en THF) en THF (5 mL) se agitó a 40 °C durante 18 horas. El sistema de reacción se desactivó con MeOH y se concentró a vacío para dar el compuesto del título 130 mg (crudo) como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 231.

[0600] **Intermediario 39:** (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-6-carboxilato de *terc*-butilo




[0601] Etapa 1: 6-(*terc*-butil) (1*S*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3,6-dicarboxilato de 3-bencilo

[0602] En nitrógeno, una solución de 3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-6-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,21 mmol), CbzCl (492 mg, 2,88 mmol) y DIPEA (1,42 g, 11,1 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 800 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. Los dos enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IG, 3*25cm, 5µm; fase móvil A:$CO_2$, fase móvil B:IPA(0,5 % 2M $NH_3$-MeOH); caudal:70 mL/min; gradiente:30 % B; Temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar; 215 nm; RT1:6,86; RT2:7,89; volumen de inyección:1,5 mL; cantidad de corridas:20) para proporcionar 330 mg del pico más rápido y 340 mg del pico más lento como un aceite blanco. El pico más rápido es el isómero deseado. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 361.

[0603] Etapa 2: (1*R*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de bencilo

[0604] Una solución de 3-bencil 6-(*terc*-butil) (1*S*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3,6-dicarboxilato (10,0 g, 27,7 mmol) en diclorometano (60 mL) y 4 M HCl/dioxano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío para proporcionar 11,2 g (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =261.

[0605] Etapa 3: (1*R*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de bencilo

[0606] Una solución de (1*R*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de bencilo (11,4 g, 43,7 mmol), bromuro de bencilo (8,99 g, 52,5 mmol) y DIPEA (11,3 g, 87,5 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (50 mL) se agitó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 8,30 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 351

[0607] Etapa 4: Sal del ácido (1*S*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan (2,2,2-trifluoroacético)

[0608] Una solución de (1*R*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de bencilo (8,30 g, 23,6 mmol) en TFA (60 mL) se agitó a 70 ºC durante 2 horas, a continuación, se concentró a vacío para dar 5,80 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 217.

[0609] Etapa 5: (1*R*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de *terc*-butilo

[0610] Una solución de sal del ácido (1*S*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan (2,2,2-trifluoroacético) (5,80 g, crudo), $Boc_2O$ (8,60 g, 39,4 mmol) y DIPEA (10,3 g, 79,8 mmol) en diclorometano (120 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-100 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 6,30 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 317.

[0611] Etapa 6: 3-(*terc*-Butil) 2-metil (1*R*,2*S*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-2,3-dicarboxilato

[0612] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de *terc*-butilo (6,09 g, 19,2mmol) y TMEDA (2,72 g, 23,4mmol) en dietil éter (46 mL) se añadió s-BuLi (18,8 mL, 1,3 M en hexanos) a -78 ºC. La solución resultante se agitó a -78 ºC durante 1,5 h. A continuación, se añadió metil cloroformato (1,77 mL, 22,8 mmol) en dietil éter (4,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel

de sílice (gradiente: 0-50 % EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar dos fracciones: el pico más rápido: 2,6 g (regioisómero no deseado) y el pico más lento: 1,50 g (isómero deseado, que contiene traza de endo isómeros). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 375.

[0613] Etapa 7: (1*R*,2*S*,5*R*)-6-bencil-2-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de *terc*-butilo

[0614] En nitrógeno, a una solución de 3-(*terc*-butil) 2-metil (1*R*,2*S*,5*R*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-2,3-dicarboxilato (580 mg, 1,54 mmol, el pico más lento en la etapa anterior) se añadió $LiAlH_4$ (3,2 mL, 1 M en THF) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y se desactivó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$. El sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 520 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 347. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,37 – 7,16 (m, 5H), 4,59 (d, *J* = 42,8 Hz, 1H), 4,39 – 4,19 (m, 2H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 3,46 (dt, *J* = 28,9, 10,3 Hz, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,78 – 2,61 (m, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,89 (dq, *J* = 29,0, 15,0, 13,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 11H).

[0615] Etapa 8: (6*R*,9*R*,9a*S*)-11-bencilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-(epiminometano)oxazol[3,4-a]azepin-3-ona

[0616] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-6-bencil-2-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-3-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg, 1,39 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió NaH (112 mg, 2,82 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió $NH_4Cl$ acuoso para desactivar la reacción. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 360 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 273.

[0617] Etapa 9: (6*R*,9*R*,9a*S*)-3-oxohexahidro-1H,3H-6,9-(epiminometano)oxazol[3,4-a]azepin-11-carboxilato de *terc*-butilo

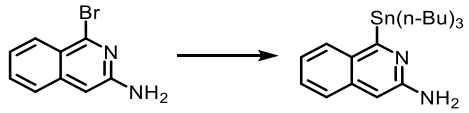
[0618] En $H_2$ (3 atm), una mezcla de (6*R*,9*R*,9a*S*)-11-bencilhexahidro-1*H*,3*H*-6,9-(epiminometano)oxazol[3,4-a]azepin-3-ona (330 mg, 1,20 mmol), 10 % Pd/C (99,0 mg, seco) y $Boc_2O$ (530 mg, 2,45 mmol) en metil alcohol (70 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

(gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 350 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 283.

[0619] Etapa 10: (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonan-6-carboxilato de *terc*-butilo

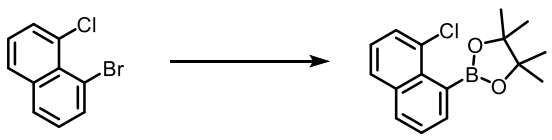
[0620] Una solución de (6*R*,9*R*,9a*S*)-3-oxohexahidro-1*H*,3*H*-6,9-(epiminometano)oxazol[3,4-a]azepin-11-carboxilato de *terc*-butilo (275 mg, 0,972 mmol) y NaOH (585 mg, 14,6 mmol) en etanol (9 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 ºC durante 12 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 250 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 257. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 4,60 (br, 1H), 3,91-4,08 (m, 1H), 3,40-3,01 (m, 4H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,00 (br, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 3H), 1,35(s, 9H), 1,30-1,20 (m, 1H).

[0621] **Intermediario 40:** 1-(Tributilestanil)isoquinolin-3-amina




[0622] En nitrógeno, una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (100 mg, 0,450 mmol), $Sn_2(n\text{-}Bu)_6$ (286 mg, 0,500 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41,2 mg, 0,0500 mmol), $PCy_3$ (25,3 mg, 0,0900 mmol) y LiCl (94,6 mg, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se agitó a 115 ºC durante 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en alúmina neutral con EtOAc/éter de petróleo (0-15 %) para dar el compuesto del título (107 mg, 54,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 435.

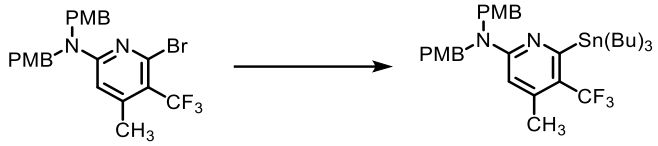
[0623] **Intermediario 41:** 2-(8-Cloronaftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano




[0624] En nitrógeno, una solución de 1-bromo-8-cloronaftaleno (2,99 g, 12,4 mmol), $Pin_2B_2$ (4,71 g, 18,5 mmol), $PdCl_2$(dppf) (908 mg, 1,24 mmol) y KOAc (2,42 g, 24,7 mmol) en DMF (35 mL) se agitó a 80 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL*4). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0 - 20 %) para dar el compuesto del título (3,01 g, 84,2 % de rendimiento) como un sólido

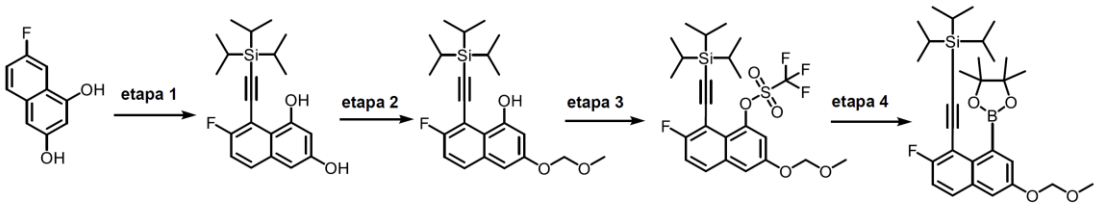
amarillo. $^1$H-MNR (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 8,04 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 1,36 (s, 12H)

[0625] **Intermediario 42:** *N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-6-(tributilestanil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

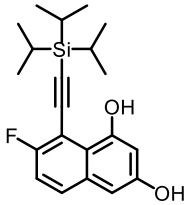



[0626] En nitrógeno, una solución de 6-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,51 g, 3,05 mmol), $Sn_2(n\text{-}Bu)_6$ (2,65 mg, 4,57 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (279 mg, 0,300 mmol), $PCy_3$ (170 mg, 0,610 mmol) y LiCl (641 mg, 15,3 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó durante 2 h a 110 °C. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (35 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en $Al_2O_3$ neutral que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0 - 8 %) para dar el compuesto del título (1,01 g, 46,8 % de rendimiento) como un jarabe incoloro. El producto no es muy estable. No es adecuado para almacenamiento a largo plazo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 707.

[0627] **Intermediario 43:** ((2-Fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano




[0628] Etapa 1: 7-Fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1,3-diol




[0629] En nitrógeno, una solución de 7-fluoronaftalene-1,3-diol (10,1 g, 56,7 mmol), 2-bromoetinil(triisopropil)silano (17,8 g, 68,1 mmol), dicloro(*p*-cimeno)rutenio (II) dímero (3,50 g, 5,72 mmol) y KOAc (11,2 g, 114 mmol) en 1,4-dioxano (110 mL) se agitó durante la noche a 110 ºC, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc /éter de petróleo (0-25 %) para dar el compuesto del título (16,1 g, 79,2 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 359.

[0630] Etapa 2: 7-Fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-ol

[0631] A una solución de 7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1,3-diol (16,1 g, 44,9 mmol) y DIPEA (17,5 g, 136 mmol) en DCM (160 mL) se añadió MOMBr (6,70 g, 54,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc /éter de petróleo (0-15 %) para dar el compuesto del título (9,90 g, 54,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 403. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 9,01 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,1, 5,7 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,18 – 0,98 (m, 21H).

[0632] Etapa 3: 7-Fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato

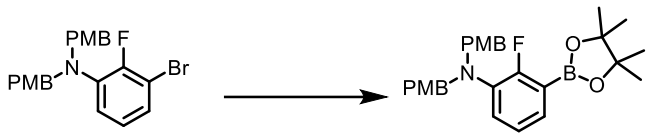
[0633] En nitrógeno, a una solución de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-ol (5,01 g, 12,4 mmol) y *N*-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (5,85 g, 14,9 mmol) en THF (50 mL) se añadió NaH (547 mg, 13,7 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-8 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 5,11 g (76,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,81 – 7,65 (m, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,35 – 1,01 (m, 21H).

[0634] Etapa 4: ((2-Fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano

[0635] En nitrógeno, una solución de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il trifluorometanosulfonato (1,51 g, 2,81 mmol), $Pin_2B_2$ (1,43 g, 5,62 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (216 mg, 0,280 mmol) y KOAc (826 mg, 8,43 mmol) en tolueno (12 mL) se agitó durante la noche a 110 ºC. La mezcla de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de

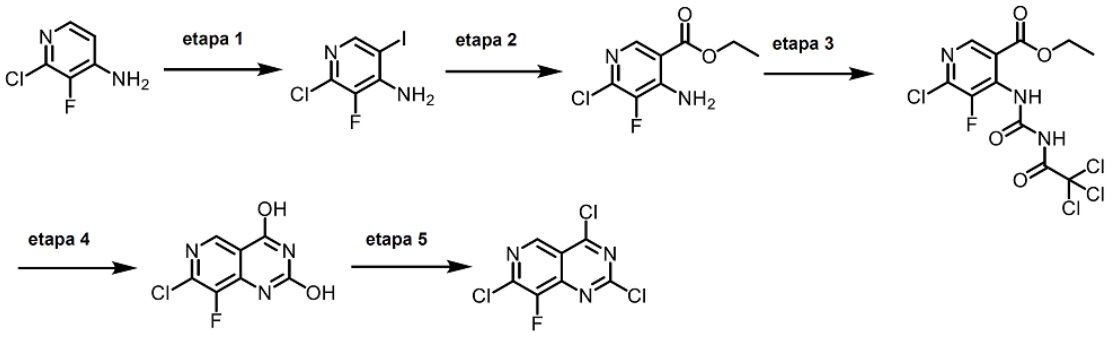
sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 981 mg (68,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 513. $^1$H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,66 (dd, J = 9,0, 5,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,43 (s, 12H), 1,19 – 1,12 (m, 21H).

[0636] **Intermediario 44:** 2-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[0637] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-2-fluoro-*N*, *N*-bis[(4-metoxipenil)metil]anilina (12,6 g, 29,3 mmol), $Pin_2B_2$ (22,4 g, 88,1mmol), $PdCl_2$(dppf) (2,15 g, 2,94 mmol) y KOAc (8,64 g, 88,1mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 80 $^o$C durante 2 horas. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con éter de petróleo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el compuesto del título (10,4 g, 74,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 478. Z

[0638] **Intermediario 45:** 2,4,7-Tricloro-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidina




[0639] Etapa 1: 2-Cloro-3-fluoro-5-yodopiridin-4-amina

[0640] A una solución de 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina (20,0 g, 136 mmol) y NIS (37,0 g, 164 mmol) en $CH_3CN$ (260 mL) se añadió ácido *p*-tolueno sulfónico monohidrato (1,30 g, 6,83 mmol). La solución se agitó a 70 $^o$C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (600 mL), se lavó con solución saturada de $Na_2CO_3$ (2 x 300 mL), solución saturada de $Na_2SO_3$ (300 mL) y salmuera (300 mL). Las capas orgánicas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc

/éter de petróleo (0-35 %) para dar 37,0 mg (99,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ =273. $^1$H -RMN: (400 MHz, metanol-$d_4$, ppm) δ 8,08 (s, 1H).

[0641] Etapa 2: Etil 4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinato

[0642] A una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-yodopiridin-4-amina (15,0 g, 55,1 mmol) en EtOH (260 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3,87 g, 5,51 mmol) y $Et_3N$ (20,1 g, 199 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en CO (2 atm) durante 15 horas a 80 $^o$C, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en silica gel que se eluye con EtOAc/DCM (0-36 %) para dar 13,6 g (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 219. $^1$H -RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 8,37 (s, 1H), 7,59 (br, 2H), 4,32 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[0643] Etapa 3: Etil 6-cloro-5-fluoro-4-(3-(2,2,2-tricloroacetil)ureido)nicotinato

[0644] En nitrógeno, a una solución de etil 4-amino-6-cloro-5-fluoronicotinato (12,6 g, 57,5 mmol) en THF (150 mL) se añadió tricloroacetil isocianato (10,3 mL, 86,3 mmol) a 25 $^o$C. La solución resultante se agitó durante 20 min a 25 $^\circ$C. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se lavó con MTBE (250 mL). El sólido se recogió y se secó para dar 17,1g (crudo) del compuesto del título como un sólido rosa claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 406.

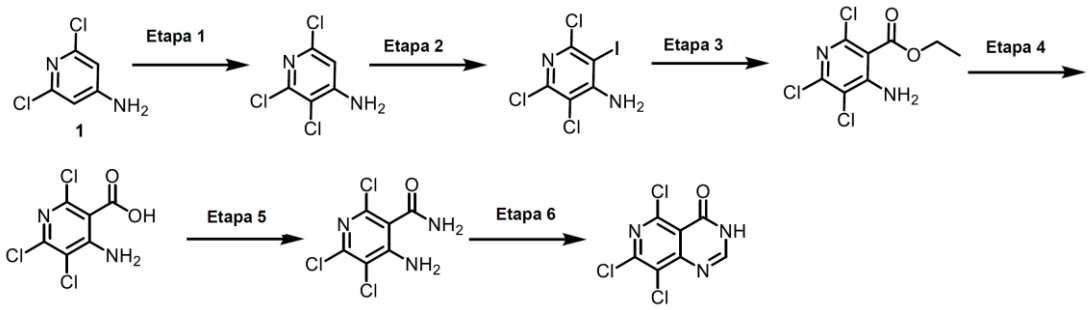
[0645] Etapa 4: 7-Cloro-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diol

[0646] A una solución de etil 6-cloro-5-fluoro-4-(3-(2,2,2-tricloroacetil)ureido)nicotinato (16,1 g, 39,6 mmol) en MeOH (160 mL) se añadió una solución amoniacal de MeOH (29 mL, 7 M). La mezcla se agitó a 25 $^o$C durante 1 hora, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se lavó con MTBE (200 mL) para dar 9,72 g (crudo) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 216. $^1$H -RMN: (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm):δ 8,33 (br, 1H).

[0647] Etapa 5: 2,4,7-Tricloro-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidina

[0648] En nitrógeno, una solución de 7-cloro-8-fluoropirido[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diol (7,01 g, 32,5 mmol) y DIPEA (21,0 g, 162,8 mmol) en $POCl_3$ (70 mL) se agitó durante 2 h a 100 $^o$C. La mezcla se añadió lentamente a agua helada, se mantuvo el sistema a <10 $^o$C. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (300 mL). El sólido se secó a vacío para dar 6,20 g (crudo) del compuesto del título como un sólido marrón rojizo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 252. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0649] **Intermediario 46:** 5,7,8-Tricloropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona




[0650] Etapa 1: 2,3,6-Tricloropiridin-4-amina

[0651] Una solución de 2,6-dicloropiridin-4-amina (20,0 g, 123 mmol) y NCS (16,4 g, 123 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) se agitó a 50 ºC durante 24 horas. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a vacío. El residuo se suspendió con éter de petróleo: EtOAc = 10:1 y se filtró para dar 21g del compuesto del título (crudo) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 197.

[0652] Etapa 2: 2,3,6-tricloro-5-yodopiridin-4-amina

[0653] A una solución de ácido 2,3,6-tricloropiridin-4-amina (22,0 g, 111 mmol) en ACN (200 mL) se añadió NIS (30 g, 134 mmol) y TsOH (2,18 g, 11 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con $Na_2HSO_3$ acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2CO_3$ acuoso, se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente: 0 %-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 35 g (97,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =323.

[0654] Etapa 3: Etil 4-amino-2,5,6-tricloronicotinato

[0655] En monóxido de carbono, una mezcla de 2,3,6-tricloro-5-yodo-piridin-4-amina (8,0 g, 24,7 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,74 g, 2,47 mmol) y trietilamina (7,51 g, 74. 2 mmol) en etanol (80 mL) se agitó durante 48h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/DCM) para proporcionar 3,7 g (55,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 269.

[0656] Etapa 4: ácido 4-amino-2,5,6-tricloronicotínico

[0657] A una solución de etil 4-amino-2,5,6-tricloro-piridin-3-carboxilato (3,0g, 11,3mmol) en EtOH (20 mL) se añadió NaOH (890 mg, 22,3 mmol) y agua (60 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se acidificó hasta pH 3 con HCl. Los sólidos precipitados se

recogieron mediante filtración y se secaron en horno para dar 1,5 g del compuesto del título (55,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 241.

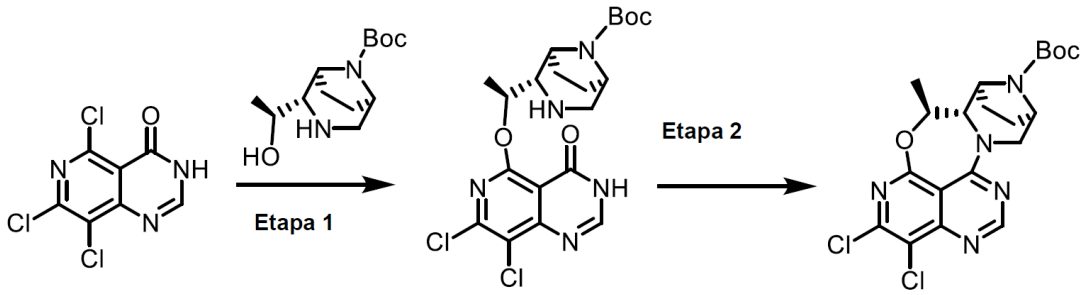
[0658] Etapa 5: 4-Amino-2,5,6-tricloronicotinamida

[0659] Una solución de ácido 4-amino-2,5-6-trifluoro-piridin-3-carboxílico (300 mg, 1,24 mmol), $NH_4Cl$ (332 mg, 6,21 mmol), HATU (709 mg, 1,86 mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se diluyó con EtOAc (8 mL), se lavó con agua. La capa orgánica separada se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-%-5 % de MeOH/DCM) para proporcionar 200 mg (66,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 240.

[0660] Etapa 6: 5,7,8-Tricloropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona

[0661] Una solución de 4-amino-2,5,6-tricloro-piridin-3-carboxamida (200 mg, 0,83 mmol) en trietoximetano (3 mL) se agitó a 140 °C durante 5 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc/DCM (1/5, 3 mL). Después de la filtración, los sólidos se recogieron y se secaron a vacío para dar el compuesto del título (120 mg, crudo) como un sólido blanco que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 250.

[0662] **Intermediario 47:** (5*S*,5*aS*,6*S*,9*R*)-1,2-dicloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[0663] Etapa 1: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((7,8-dicloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

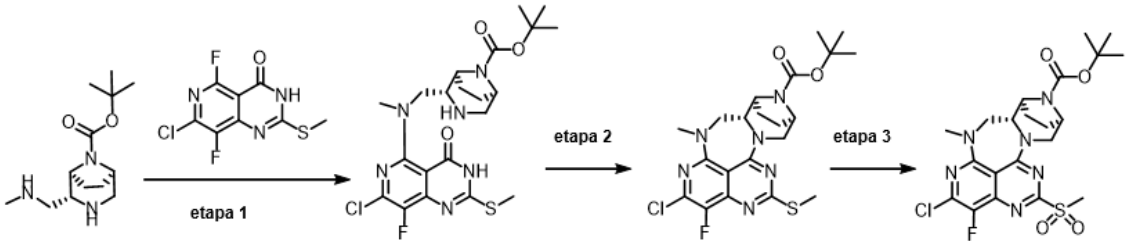
[0664] En nitrógeno, a una solución de rac-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-[rac-(1S)-1-hidroxietil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (112 mg, 0,44 mmol, Intermediario 4) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió NaH (69 mg, 1,74 mmol, 60 % suspensión en aceite) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 0,5 h. A continuación, se añadió 5,7,8-tricloro-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (120 mg, 0,480 mmol, intermediario 46) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se desactivó con agua; se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 155 mg (68,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 470.

[0665] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1,2-dicloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[0666] En nitrógeno, una solución de rac-(1S,2S,5R)-2-[rac-(1S)-1-[(7,8-dicloro-4-oxo-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi]etil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 mg, 0,04 mmol), BOPCl (32,5 mg, 0,130 mmol) y DIPEA (32,9 mg, 0,260 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó durante 2h a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH/DCM) para dar 15 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 452.

[0667] **Intermediario 49:** (5*aR*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-4-metil-12-(metilsulfonil)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,4,10a,11,13,14-hexaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[0668] Etapa 1: (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)(metil)amino)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo

[0669] A una solución de (1*R*,2*R*,5*S*)-2-((metilamino)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (2,25 g, 8,81 mmol, intermediario 48) y 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (2,78 g, 9,93 mmol, intermediario 2) en N,N-dimetilacetamida (30 mL) se añadió DIPEA (1,71 g, 13,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a 80 °C. La

mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (2,16 g, 49,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 499. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 4,78 – 4,53 (m, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 1H), 4,08 – 3,87 (m, 1H), 3,83 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,35 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,27 – 1,91 (m, 5H), 1,49 (d, J = 10,1 Hz, 9H).

[0670] Etapa 2: (5a*R*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-4-metil-12-(metiltio)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,4,10a,11,13,14-hexaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

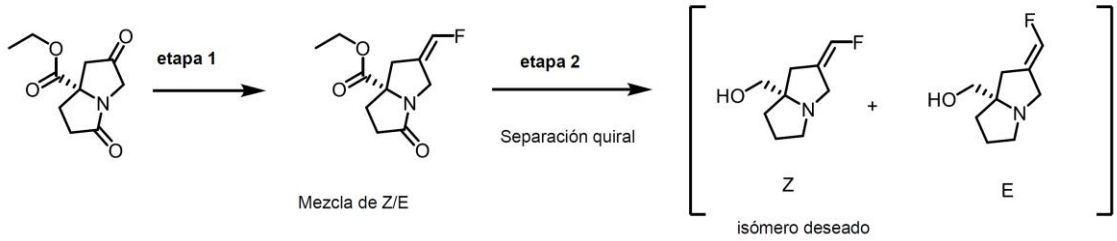
[0671] A una solución de (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)(metil)amino)metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *terc*-butilo (2,16 g, 4,33 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadieron BOPCl (4,41 g, 17,3 mmol) y DIPEA (8,39 g, 64,9 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,70 g, 81,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 481. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 5,07 – 4,93 (m, 1H), 4,82 – 4,60 (m, 1H), 4,58 – 4,27 (m, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 1H), 3,49 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28 – 3,11 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

[0672] Etapa 3: (5a*R*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-4-metil-12-(metilsulfonil)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,4,10a,11,13,14-hexaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[0673] A una solución de (5a*R*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-4-metil-12-(metiltio)-4,5,5a,6,7,8,9,10-octahidro-3,4,10a,11,13,14-hexaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 3,53 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió m-CPBA (1,83 g, 10,6 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (937 mg, 51,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 513. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ

5,07 – 4,93 (m, 1H), 4,82 – 4,60 (m, 1H), 4,58 – 4,27 (m, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 1H), 3,49 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28 – 3,11 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,78 – 1,58 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

[0674] **Intermediario 50:** (*S,Z/E*)-(2-(Fluorometilen)tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (mezcla de Z/E)




[0675] Etapa 1: (S,Z/E)-2-(fluorometilen)-5-oxotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de etilo

[0676] Bajo $N_2$, a una solución de 2-((fluorometil)sulfonil) piridina (177 mg, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió KHMDS (1,2 mL, 1,20 mmol) a -78 °C. El sistema de reacción se agitó 30 min a -78 °C, (*S*)-2,5-dioxotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de etilo (200 mg, 0,950 mmol, Intermediario 5, etapa 1, el pico más rápido) en THF (5 mL) se añadió lentamente a -78 °C. Después de agitar 3 horas a -78 °C, el sistema de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por otra 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con cloruro de amonio saturado acuoso (1 mL), seguido de 3 M HCl (2 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 65,0 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ = 228,1. $^1$H RMN (400 MHz, Cloroformo-$d_1$, *ppm*) $\delta$ 6,75 – 6,65 (m, 1H), 6,55 – 6,44 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 2H), 4,27 – 4,20 (m, 4H), 3,90 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,32 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,72 – 2,56 (m, 2H), 2,53 – 2,35 (m, 4H), 2,25 – 2,08 (m, 2H), 1,33 – 1,28 (m, 6H). (H diploide debido a que es una mezcla de Z/E)

[0677] Etapa 2: (*S,Z*)-(2-(Fluorometileneo)tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol y (*S,E*)-(2-(fluorometilen)tetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol

[0678] En nitrógeno, a una solución de (S,Z/E)-2-(fluorometilen)-5-oxotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de etilo (60,0 mg, 0,260 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió DIBAL-H (2,64 mL, 2,64 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó

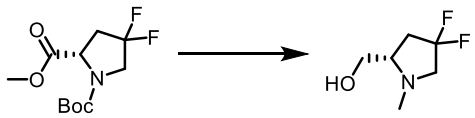
durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % MeOH/DCM(0,1 % $Et_3N$)) para proporcionar 26,0 mg (mezcla de Z/E, dos picos en columna de fase normal, pero recolectados juntos) (57 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 172,1. $^1$H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*$_1$, *ppm*) $\delta$ 6,79 – 6,38 (m, 2H), 3,92 – 3,70 (m, 2H), 3,61 – 3,20 (m, 8H), 2,79 – 2,44 (m, 5H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,14 – 1,66 (m, 8H). (H diploide debido a que es una mezcla de Z/E).

[0679] Los dos isómeros (Z/E) se separaron mediante columna de fase normal con la misma condición que se describió anteriormente. 2,20 g (*Z*, el isómero deseado) y 2,70 g (*E*, el isómero no deseado) se obtuvieron a partir de 9,7 g de (S,Z/E)-2-(fluorometileno)-5-oxotetrahidro-1H-pirrolizine-7a(5H)-carboxilato de etilo al seguir el mismo procedimiento y procedimiento de purificación que se describió anteriormente. Ambos son aceites amarillos.

[0680] Isómero *Z*: LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 172. $^1$H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*$_1$, *ppm*) $\delta$ 6,64 – 6,29 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 1H), 3,48 – 3,37 (m, 1H), 3,35 – 3,23 (m, 2H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 1H), 2,03 – 1,59 (m, 4H).

[0681] Isómero *E*: LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 172. $^1$H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*$_1$, *ppm*) $\delta$ 6,76 – 6,42 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,48 – 3,34 (m, 2H), 3,33 – 3,18 (m, 2H), 2,73 – 2,40 (m, 3H), 2,09 – 1,65 (m, 4H).

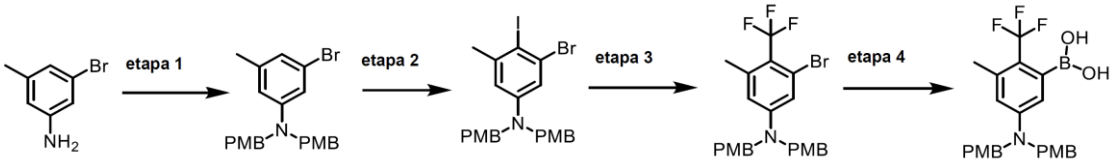
[0682] **Intermediario 51:** (*S*)-(4,4-Difluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol




[0683] A una solución de 1-(*ter*c-butil) 2-metil (*S*)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (300 mg, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (107 mg, 2,82 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-14 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (95,0 mg, 55,6 % de rendimiento, **isómero 1**) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 152.

[0684] Análogo al procedimiento que se describió anteriormente, el otro enantiómero (*R*)-(4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (96,6 mg, 56,5 % de rendimiento) se preparó a partir de 1-(*terc*-butil) 2-metil (*R*)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato (300 mg, 1,13 mmol). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 152.

[0685] **Intermediario 52:** Ácido (5-(Bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico




[0686] Etapa *1:* 3-Bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[0687] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-5-metil-anilina (500 mg, 2,69 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaH (324 mg, 8,10 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A continuación, se añadió PMBCl (1,05g, 6,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (441 mg, 87,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 426/428.

[0688] Etapa 2: 3-Bromo-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[0689] A una solución de 3-bromo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (2,00 g, 4,69 mmol) en DMF (20 mL) se añadió NIS (1,58 g, 7,03 mmol) y TsOH (96,0 mg, 0,560 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación, se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$. La solución se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-18 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,58 g, 50,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 552/554.

[0690] Etapa 3: 3-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

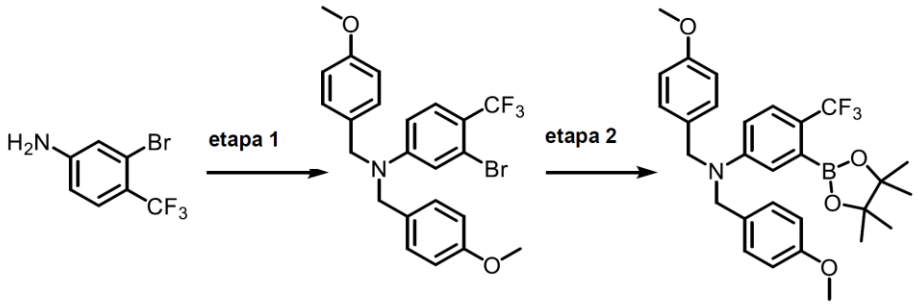
[0691] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-4-yodo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (1,58 g, 2,86 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,82 mL, 14,3 mmol) y CuI (547 mg, 2,86 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a 90 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica

se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (695 mg, 43,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 494/496.

[0692] Etapa 4: ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico

[0693] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (2,43 g, 4,92 mmol) y borato de triisopropilo (1,39 g, 7,37 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió *n*-BuLi (3,69 mL, 5,90 mmol, 1,6 M en hexanos) a -65 ºC. La reacción se agitó a -65 ºC durante 1 hora. A continuación, la reacción se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0–70 % de acetonitrilo en agua (0,5 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (1,16 g, 51,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 460.

[0694] **Intermediario 53:** *N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina



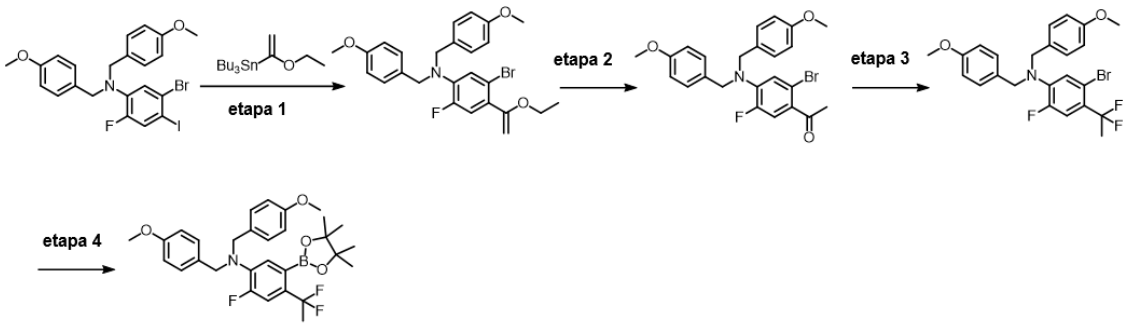

[0695] Etapa 1: 3-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)anilina

[0696] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (1,00 g, 2,52 mmol) en DMF (14 mL) se añadió NaH (0,500 g, 12,5 mmol, 60 %) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMB-Cl (1,60 g, 10,2 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2,20 g (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 480.

[0697] Etapa 2: *N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[0698] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)anilina (2,20 g, 4,58 mmol) y $Pin_2B_2$ (3,22 g, 12,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió KOAc (1,24 g, 12,7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,620 g, 0,850 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 110 °C durante la noche. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 900 mg (37,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 528.

[0699] **Intermediario 54:** 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[0700] Etapa 1: 5-bromo-4-(1-etoxivinil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0701] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)anilina (5,00 g, 8,99 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (4,57 mL, 13,5 mmol) y $Pd(Ph_3)_2Cl_2$ (0,500 g, 0,710 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 7,0 g crudos del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500/502. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0702] Etapa 2: 1-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-5-fluorofenil)etan-1-ona

[0703] A una solución de 5-bromo-4-(1-etoxivinil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (7,0 g, crudo) en DMF (10 mL) se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,0 mL, 36 %) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-60 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 3,0 g (45 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 472,474.

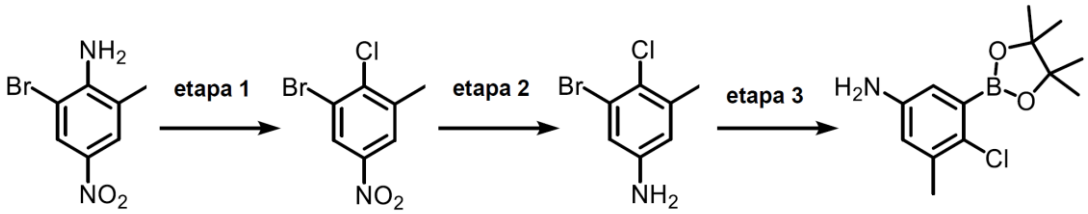
[0704] Etapa 3: 5-bromo-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0705] En nitrógeno, una solución de 1-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-5-fluorofenil)etan-1-ona (970 mg, 2,05 mmol) en BAST (5,0 mL) se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-3 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 150 mg (24 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 494/496.

[0706] Etapa 4: 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0707] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (415 mg, 0,840 mmol), $PdCl_2$(dppf) (122 mg, 0,170 mmol), $Pin_2B_2$ (640 mg, 2,52 mmol) y KOAc (247 mg, 2,52 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó durante 16 horas a 110 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 120 mg (26 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 542.

[0708] **Intermediario 55:** 4-cloro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[0709] Etapa 1: 1-bromo-2-cloro-3-metil-5-nitrobenceno

[0710] A una solución de 2-bromo-6-metil-4-nitroanilina (500 mg, 2,16 mmol) y $CuCl_2$ (486 mg, 3,61 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió nitrito de *terc*-butilo (0,510 mL, 4,33 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 horas a 50 °C. La reacción se

desactivó con solución acuosa de tiosulfato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 530 mg (97,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,82 (d, *J* = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H).

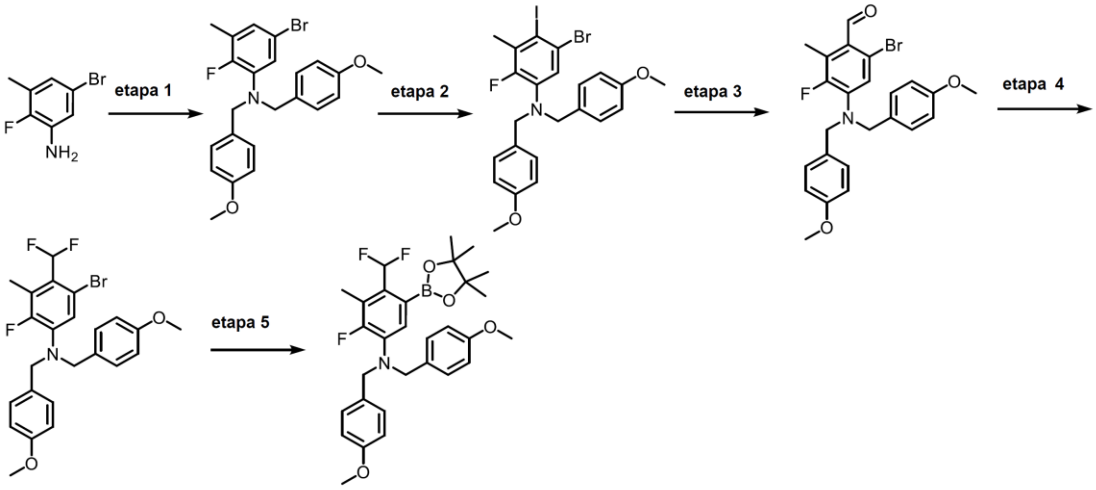
[0711] Etapa 2: 3-bromo-4-cloro-5-metilanilina

[0712] A una mezcla de 1-bromo-2-cloro-3-metil-5-nitrobenceno (500 mg, 2,00 mmol) y polvo de hierro (559 mg, 9,98 mmol) en etanol (14 mL) y $H_2O$ (6 mL) se añadió $NH_4Cl$ (1,07 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en nitrógeno. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 338 mg (76,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 220.

[0713] Etapa 3: 4-cloro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0714] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-4-cloro-5-metilanilina (600 mg, 2,72 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,07 g, 8,16 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (199 mg, 0,270 mmol) y KOAc (800 mg, 8,16 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 100 $^o$C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 556 mg (76,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 268.

[0715] **Intermediario 56:** 4-(difluorometil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[0716] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0717] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-3-metilanilina (5,00 g, 24,5 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (60 mL) se añadió NaH (2,94 g, 73,5 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió PMB-Cl (8,06 g, 51,5 mmol) a 0 ºC y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Al residuo se añadió EtOH (30 mL). El sólido se recogió mediante filtración para dar 10,1 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 444,446. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,21 – 7,17 (m, 4H), 6,88 – 6,81 (m, 6H), 4,21 (s, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,27 (s, 3H).

[0718] Etapa 2: 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0719] A una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (7,00 g, 15,7 mmol) en ácido acético (70 mL) se añadió NIS (4,15 g, 18,4 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 7,73 g (64 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 570,572. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,22 – 7,16 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,84 (m, 4H), 4,21 (s, 4H), 3,83 (s, 6H), 2,50 (s, 3H).

[0720] Etapa 3: 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilbenzaldehído

[0721] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (6,93 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) se añadió i-PrMgCl (6,80 mL, 13,6 mmol, 2 M en THF) a -60 ºC. La solución se agitó a -60 ºC durante 1 hora. A continuación, se añadió DMF (8,89 g, 122 mmol) a -60 ºC. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. A continuación, la reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 2,12 g (37 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 472,474. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 10,30 (s, 1H), 7,19 – 7,17 (m, 4H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 4H), 4,46 (s, 4H), 3,82 (s, 6H), 2,55 (s, 3H).

[0722] Etapa 4: 5-bromo-4-(difluorometil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

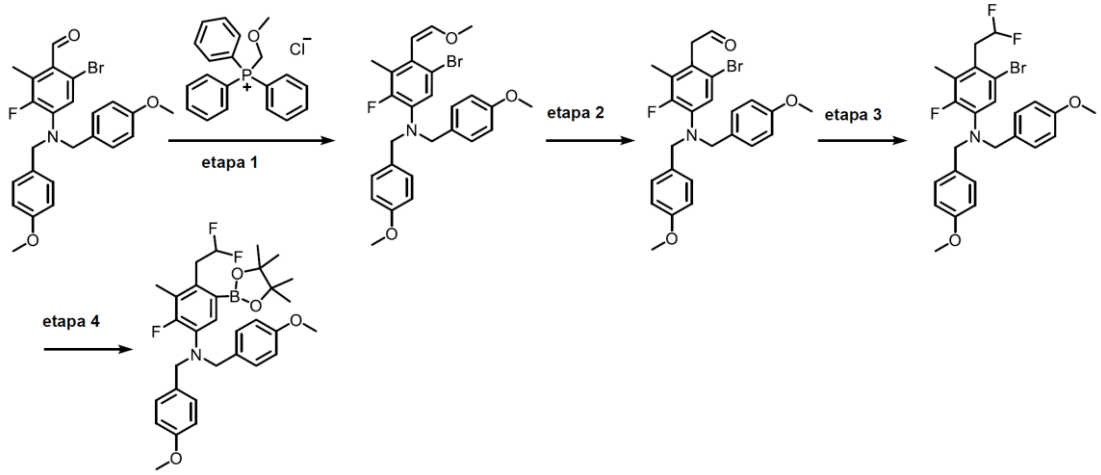
[0723] En nitrógeno, a una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilbenzaldehído (700 mg, 1,48 mmol) diclorometano (20 mL) se añadió DAST (4,80 mL, 39,2 mmol) a -15 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-6 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 647 mg (88 % de rendimiento) del compuesto del título como aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 494,496. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,22 – 7,17 (m, 4H), 7,12 – 6,83 (m, 6H), 4,34 (s, 4H), 3,82 (s, 6H), 2,46 (s, 3H).

[0724] Etapa 5: 4-(difluorometil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0725] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-4-(difluorometil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (647 mg, 1,31 mmol), $PdCl_2$(dppf) (180 mg, 0,230 mmol), $Pin_2B_2$ (998 mg, 3,93 mmol) y KOAc (385 mg, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 90 ºC durante 5 horas. El sólido se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-11 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 412 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 542. $^1$H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$, *ppm*) δ 7,52 – 7,26 (m, 6H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 4,59 - 4,55 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

[0726] **Intermediario 57:** 4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[0727] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(2-metoxivinil)-3-metilanilina

[0728] En nitrógeno, a una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (2,04 g, 5,95 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió t-BuOK (7,40 mL, 7,40 mmol, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A continuación, se añadió 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilbenzaldehído (1,41 g, 2,99 mmol, Intermediario 56, etapa 3) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-11 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 1,44 g (96 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500/502. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,26 – 7,22 (m, 4H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,55 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,5H), 5,55 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,5H), 4,27 - 4,23 (m, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,71 – 3,67 (m, 3H), 2,28 – 2,21 (m, 3H).

[0729] Etapa 2: 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)acetaldehido

[0730] A una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(2-metoxivinil)-3-metilanilina (1,29 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió ácido clorhídrico

concentrado (1,5 mL, 36 %) a -15 ºC. La solución se agitó a -15 ºC durante 1 hora. A continuación, la solución se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-11 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 890 mg (71 % rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 486/488.

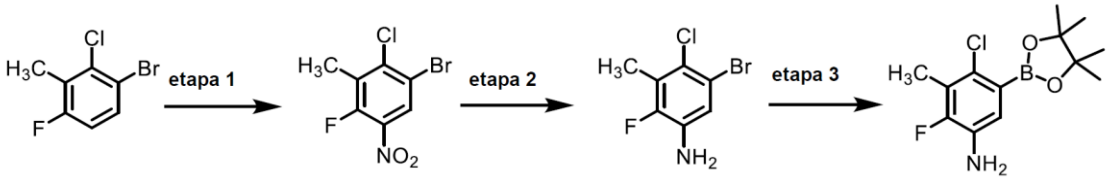
[0731] Etapa 3: 5-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0732] En nitrógeno, a una solución de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)acetaldehído (500 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió DAST (3,20 mL, 26,2 mmol) a -10 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-7 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 518 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 508/510.

[0733] Etapa 4: 4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0734] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (518 mg, 1,02 mmol), $PdCl_2$(dppf) (140 mg, 0,180 mmol), $Pin_2B_2$ (712 mg, 2,80 mmol) y KOAc (300 mg, 3,07 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se agitó a 85 ºC durante 7 horas. El sólido se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-5 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 504 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 556. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,44 – 7,29 (m, 4H), 6,81 – 6,76 (m, 4H), 6,01 – 5,72 (m, 2H), 4,47 - 4,26 (m, 4H), 3,77 (s, 6H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,27 – 2,26 (m, 12H).

[0735] **Intermediario 58:** 4-cloro-2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



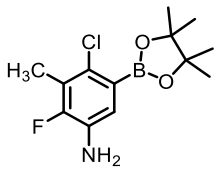

[0736] Etapa 1: 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-3-metil-5-nitrobenceno

[0737] A una solución de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenceno (500 mg, 2,24 mmol) en $H_2SO_4$ (3,8 mL) se añadió $HNO_3$ (0,200 mL, 2,68 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante TLC (éter de petróleo: EtOAc=5:1) para dar 450 mg (74,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 8,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H).

[0738] Etapa 2: 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metilanilina

[0739] A una solución de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-3-metil-5-nitrobenceno (450 mg, 1,68 mmol) y polvo de hierro (472 mg, 8,45 mmol) en etanol (4,8 mL) y agua (0,8 mL) se añadió $NH_4Cl$ (467 mg, 8,80 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 80 °C durante 2 h. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró. El EtOH se evaporó a vacío. El residual se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 277 mg (69,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,96 (dd, *J* = 13,8, 7,8 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 30,8 Hz, 2H), 2,24 (t, *J* = 2,8 Hz, 3H).

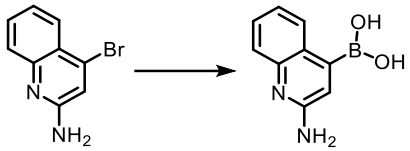
[0740] Etapa 3: 4-cloro-2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina




[0741] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metilanilina (277 mg, 1,16 mmol), $Pin_2B_2$ (594 mg, 2,34 mmol), KOAc (229 mg, 2,34 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (85,4 mg, 0,120 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 110 °C durante 2 h. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con

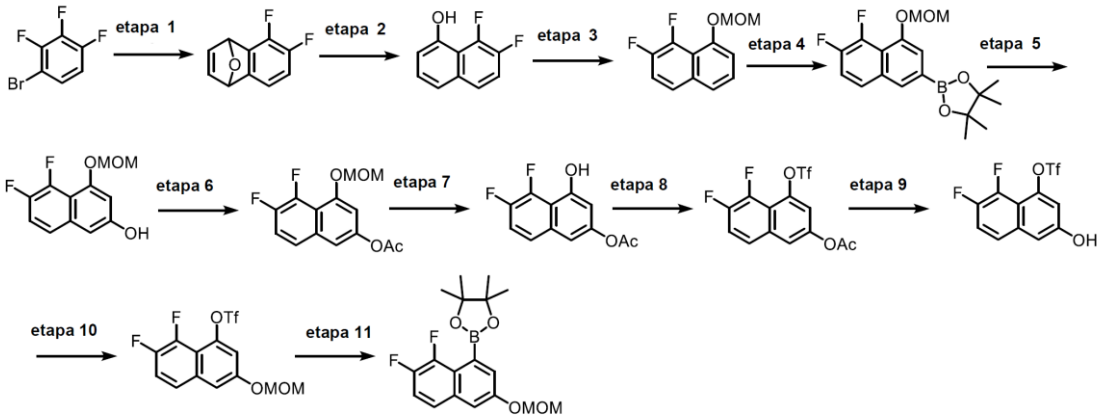
EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 120 mg (36,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS: (ESI): $[M+H]^+$ = 286. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,96 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,18 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 1,29 (s, 12H).

[0742] **Intermediario 59:** ácido (2-aminoquinolin-4-il)borónico



[0743] En nitrógeno, una solución de 4-bromoquinolin-2-amina (100 mg, 0,450 mmol), KOAc (132 mg, 1,34 mmol), Pd(dppf)$Cl_2$ (32,7 mg, 0,0400 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (342 mg, 1,34 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-30 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de TFA) para dar 29,5 mg (24,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 189.

[0744] **Intermediario 60:** 2-(7,8-difluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano




[0745] Etapa 1: 5,6-difluoro-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno

[0746] En nitrógeno, a una solución de 1-bromo-2,3,4-trifluorobenceno (24,0 g, 113 mmol) y furano (19,9 g, 293 mmol) en tolueno (240 mL) se añadió n-BuLi (54,8 mL, 2,5 M en hexano) a -15 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se filtró. El filtrado se extrajo con

EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-100 % de ACN en agua (0,1 % de FA)) para proporcionar 6,1 g (29,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,16 - 7,02 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,64 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,74 (s, 1H).

[0747] Etapa 2: 7,8-difluoronaftalen-1-ol

[0748] Una solución de 5,6-difluoro-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftaleno (6,01 g, 33,3 mmol) y HCl (38,8 mL, 12 M) en EtOH (60 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. El EtOH se concentró a vacío. El residuo se ajustó a pH 7 con NaOH sólido y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se suspendió con éter de petróleo a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración para dar 4,50 g (75 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido rosado. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 6,67 (d, 1H).

[0749] Etapa 3: 1,2-difluoro-8-(metoximetoxi)naftaleno

[0750] A una solución de 7,8-difluoronaftalen-1-ol (4,41 g, 24,4 mmol) en DCM (45 mL) se añadió DIPEA (9,46 g, 73,4 mmol) y MOMBr (6,11 g, 48,9 mmol) a 0 $^o$C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar 4,51 g (82,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).

[0751] Etapa 4: 2-(5,6-difluoro-4-(metoximetoxi)naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0752] En nitrógeno, a una solución de 1,2-difluoro-8-(metoximetoxi)naftaleno (1,01 g, 4,46 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,43 g, 11,2 mmol) en THF (12 mL) se añadió $(Ir(OMe)(cod))_2$ (292 mg, 0,450 mmol) y dtbbpy (144 mg, 0,540 mmol). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar 1,20 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo.

[0753] Etapa 5: 5,6-difluoro-4-(metoximetoxi)naftalen-2-ol

[0754] A una solución de 2-(5,6-difluoro-4-(metoximetoxi)naftalen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,41 g, 9,60 mmol) en THF (85 mL) se añadió HOAc (95 mL) y $H_2O_2$ (8,8 mL, 30 % en $H_2O$) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se diluyó con $NaHSO_3$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar 493 mg (21,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,63 (s, 3H).

[0755] Etapa 6: acetato de 5,6-difluoro-4-(metoximetoxi)naftalen-2-ilo

[0756] A una solución de 5,6-difluoro-4-(metoximetoxi)naftalen-2-ol (494 mg, 2,06 mmol), $Et_3N$ (415 mg, 4,11 mmol) y DMAP (25,1 mg, 0,210 mmol) en DCM (6,5 mL) se añadió cloruro de acetilo (320 mg, 4,08 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar 543 mg (93,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,46 – 7,34 (m, 3H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

[0757] Etapa 7: acetato de 5,6-difluoro-4-hidroxinaftalen-2-ilo

[0758] A una solución de acetato de 5,6-difluoro-4-(metoximetoxi)naftalen-2-ilo (523 mg, 1,85 mmol) en EtOAc (6 mL) se añadió HCl (2 mL, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó la mezcla a -40 ºC durante 0,5 h. A continuación, la solución se agitó a 0 ºC durante 0,5 h. La solución se diluyó con agua saturada con $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar 302 mg (51,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,47 – 7,30 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,52 (d, J = 21,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

[0759] Etapa 8: acetato de 5,6-difluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)naftalen-2-ilo

[0760] A una solución de acetato de 5,6-difluoro-4-hidroxinaftalen-2-ilo (250 mg, 1,05 mmol) en DCM (3 mL) se añadió DIPEA (407 mg, 3,15 mmol) y $Tf_2O$ (356 mg, 1,26 mmol) a -78 ºC. La solución se agitó a -78 ºC durante 1 h. La solución se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-25 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar 115 mg (29,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,88 – 7,77 (m, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 3H), 2,44 (s, 3H).

[0761] Etapa 9: trifluorometanosulfonato de 7,8-difluoro-3-hidroxinaftalen-1-ilo

[0762] A una solución de acetato de 5,6-difluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)naftalen-2-ilo (120 mg, 0,320 mmol) en THF (1,5 mL) y $H_2O$ (0,5 mL) se añadió LiOH (9,4 mg, 0,390 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a 0 ºC durante 1 h. La solución se ajustó a pH 6 con AcOH. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar 112 mg (crudos) del compuesto del título como un aceite amarillo. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0763] Etapa 10: trifluorometanosulfonato de 7,8-difluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo

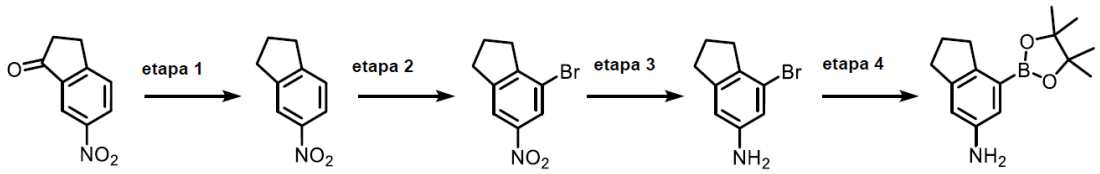
[0764] A una solución de trifluorometanosulfonato de 7,8-difluoro-3-hidroxinaftalen-1-ilo (105 mg, 0,320 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió DIPEA (124 mg, 0,960 mmol) y MOMBr (80,1 mg, 0,640 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar 96,6 mg (81,0 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,81 – 7,73 (m, 1H), 7,52 – 7,34 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).

[0765] Etapa 11: 2-(7,8-difluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0766] En nitrógeno, una solución de trifluorometanosulfonato de 7,8-difluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (90,1 mg, 0,240 mmol), $Pin_2B_2$ (122,9 mg, 0,4800 mmol),

$Pd(dppf)Cl_2$ (18,6 mg, 0,0200 mmol) y KOAc (119 mg, 1,21 mmol) en DMF (1,5 mL) se agitó a 80 ºC durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar 59,6 mg (70,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. $^1$H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,82 – 7,71 (m, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,46 (s, 12H).

[0767] **Intermediario 61:** 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina




[0768] Etapa 1: 5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno

[0769] A una solución de 6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (3,00 g, 16,9 mmol) en $Et_3SiH$ (8 mL) se añadió TFA (16 mL) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-7 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,37 g, 49,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 164.

[0770] Etapa 2: 4-bromo-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno

[0771] A una solución de 5-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno (300 mg, 1,84 mmol) en ácido sulfúrico (3 mL) y agua (3 mL) se añadió NBS (327 mg, 1,84 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 350 mg del compuesto del título (crudo) como un sólido marrón. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 243.

[0772] Etapa 3: 7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina

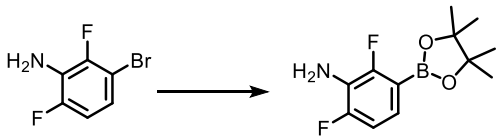
[0773] Una mezcla de 4-bromo-6-nitro-2,3-dihidro-1*H*-indeno (350 mg, 1,45 mmol), $NH_4Cl$ (781 mg, 14,6 mmol) y polvo de hierro (409 mg, 7,30 mmol) en agua (1,5 mL) y EtOAc (3,5 mL) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-

6 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (300 mg, 63,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 222.

[0774] Etapa 4: 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina

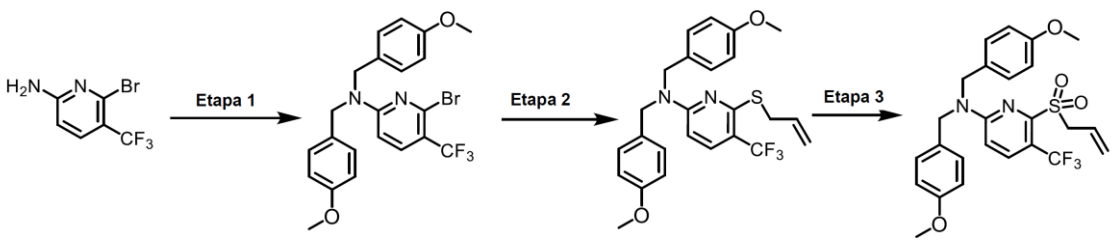
[0775] En nitrógeno, una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina (250 mg, 1,18 mmol), $Pin_2B_2$ (902 mg, 3,55 mmol), $PdCl_2$(dppf) (86,7 mg, 0,120 mmol) y KOAc (348 mg, 3,55 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 100 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-94 % de diclorometano en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (150 mg, 43,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 260.

[0776] **Intermediario 62:** 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



[0777] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-2,6-difluoroanilina (1,00 g, 4,81 mmol), $B_2Pin_2$ (1,83 g, 7,21 mmol), Pd(dppf)$Cl_2$ (703 mg, 0,960 mmol) y KOAc (942 mg, 9,62 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 80 ºC durante la noche. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (497 mg, 40,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 256.

[0778] **Intermediario 63**: 6-(alilsulfonil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[0779] Etapa 1: 6-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0780] En nitrógeno, a una solución de 6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,81 g, 7,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (18 mL) se añadió NaH (902 mg, 22,6 mmol, 60 % de suspensión en aceite) a 0 $^{o}$C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMB-Cl (2932,1 mg, 18,8 mmol) a 0 $^{o}$C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-15 %) para dar el compuesto del título (3,56 g, 98,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 481.

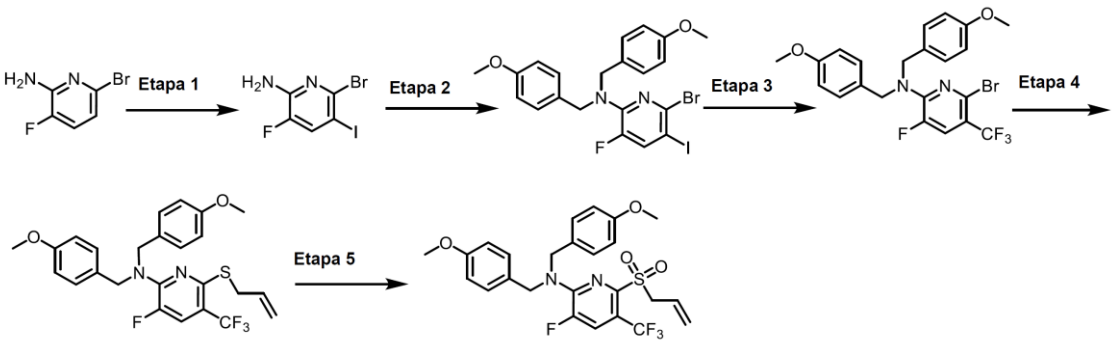
[0781] Etapa 2: 6-(aliltio)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0782] A una solución de 6-bromo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 1,04 mmol), $K_2CO_3$ (287 mg, 2,08 mmol) en DMF (10 mL) se añadió prop-2-eno-1-tiol (0,41 mL, 5,19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar 350 mg (70,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 475.

[0783] Etapa 3: 6-(alilsulfonil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0784] En nitrógeno, a una solución de 6-alilsulfanil-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (165 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió m-CPBA (240 mg, 1,39 mmol) a 0 $^{o}$C. La solución se agitó a 25 $^{o}$C durante 18 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre $NH_4Cl$ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó en MgSO4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar 60 mg (34,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =507.

[0785] **Intermediario 64:** 6-(alilsulfonil)-3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina




[0786] Etapa 1: 6-bromo-3-fluoro-5-yodopiridin-2-amina

[0787] Una solución de 6-bromo-3-fluoro-piridin-2-amina (200 mg, 1,05 mmol) y NIS (282 mg, 1,26 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó a 25 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 81,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 317/319.

[0788] Etapa 2: 6-bromo-3-fluoro-5-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina

[0789] En nitrógeno, a una solución de 6-bromo-3-fluoro-5-yodo-piridin-2-amina (100 mg, 0,320 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió NaH (50,5 mg, 1,26 mmol, 60 % de suspensión en aceite) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió PMBCl (98,8 mg, 0,63 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se desactivó con $NH_4Cl$, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 82,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =557.

[0790] Etapa 3: 6-((2*R*,5*aS*,6*R*,9*R*)-3-cloro-1-fluoro-13-(((*S,Z*)-2-(fluorometilen)tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-15-(3-fluoropropil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-9,6-(epiminometano)azepino[2',1':3,4][1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0791] En nitrógeno, a una solución de 6-bromo-3-fluoro-5-yodo-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (2,0 g, 3,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (4,57 mL, 35,9 mmol) y CuI (6,82 g, 35,9 mmol) a 25 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 94,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 499.

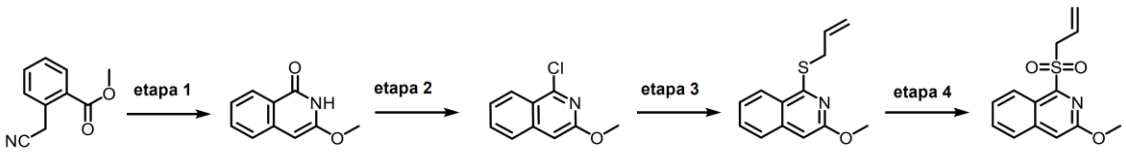
[0792] Etapa 4: 6-(aliltio)-3-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0793] A una solución de 6-bromo-3-fluoro-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (1 mL, 1,3 mmol) y disulfuro de alilo (146 mg, 1,00 mmol) a 0 °C. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-95 % de acetonitrilo en agua (0,1 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 350 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 493.

[0794] Etapa 5: 6-(alilsulfonil)-3-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0795] En nitrógeno, a una solución de 6-alilsulfanil-3-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió m-CPBA (52,6 mg, 0,30 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a 25 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre $NH_4Cl$ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar 20 mg (37,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 525.

[0796] **Intermediario 65:** 1-(alilsulfonil)-3-metoxiisoquinolina




[0797] Etapa 1: 3-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

[0798] En nitrógeno, a una solución agitada de 2-(cianometil)benzoato de metilo (2,00 g, 11,4 mmol) en metanol (30 mL) se añadió NaOMe (1,23 g, 22,8 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de que el sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con 1 mol/l de HCl hasta que la solución pasó de verde a amarillo, a continuación, se enfrió hasta 0 °C hasta que el sólido blanco precipitó. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó en un horno para dar 600 mg (30,0 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 176.

[0799] Etapa 2: 1-cloro-3-metoxiisoquinolina

[0800] En nitrógeno, a una solución agitada de 3-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona (450 mg, 2,57 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió $POCl_3$ (1,97 mg, 12,8 mmol). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se neutralizó mediante solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 240 mg (48,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 194.

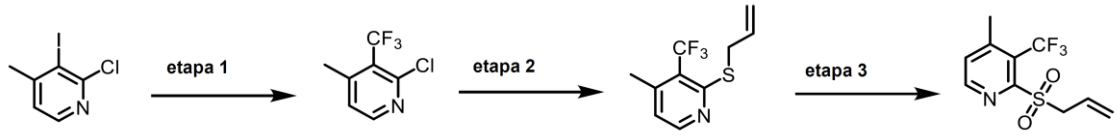
[0801] Etapa 3: 1-(aliltio)-3-metoxiisoquinolina

[0802] A una solución agitada de 1-cloro-3-metoxi-isoquinolina (200 mg, 1,03 mmol) y $K_2CO_3$ (286 mg, 2,07 mmol) en DMF (2,5 mL) se añadió prop-2-eno-1-tiol (0,39 mL, 4,85 mmol). La solución resultante se agitó a 25 °C durante la noche. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-100 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de TFA) para dar180 mg (75,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 232.

[0803] Etapa 4: 1-(alilsulfonil)-3-metoxiisoquinolina

[0804] A una solución agitada de 1-(aliltio)-3-metoxiisoquinolina (211 mg, 0,912 mmol) en DCM (5 mL) se añadió *m*-CPBA (472 mg, 2,74 mmol) a 0 $^oC$. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con $CH_2Cl_2$. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 200 mg (83,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 264.

[0805] **Intermediario 66:** 2-(alilsulfonil)-4-metil-3-(trifluorometil)piridina




[0806] Etapa 1: 2-cloro-4-metil-3-(trifluorometil)piridina

[0807] En nitrógeno, a una solución de 2-cloro-3-yodo-4-metilpiridina (1,00 g, 3,95 mmol) y CuI (755 mg, 3,95 mmol) en N, N-dimetilacetamida (10 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,51 mL, 19,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 90 ºC durante 1 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 300 mg (38,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 196.

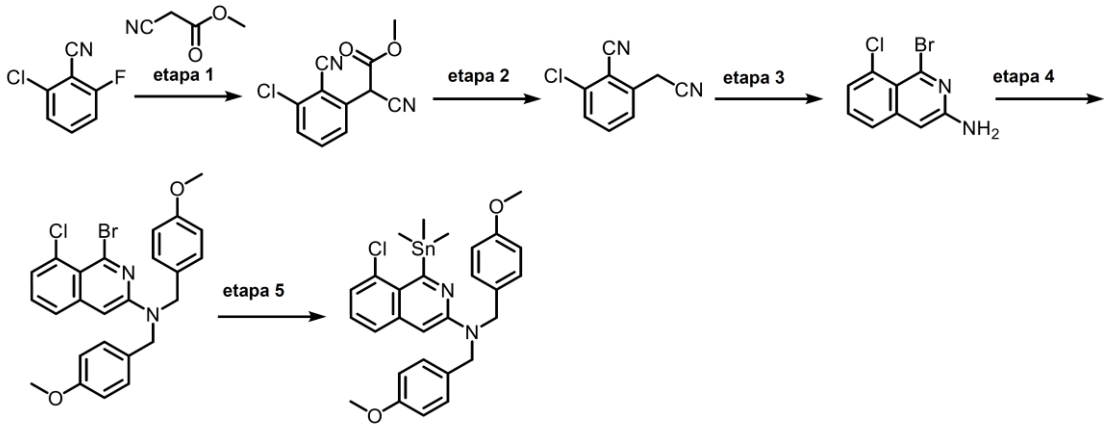
[0808] Etapa 2: 2-(aliltio)-4-metil-3-(trifluorometil)piridina

[0809] Una solución de prop-2-eno-1-tiol (1,95 mL, 24,5 mmol), $K_2CO_3$ (1,35 g, 9,81 mmol) y 2-cloro-4-metil-3-(trifluorometil)piridina (956 mg, 4,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1,02 g (88,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 234.

[0810] Etapa 3: 2-(alilsulfonil)-4-metil-3-(trifluorometil)piridina

[0811] A una solución de 2-(aliltio)-4-metil-3-(trifluorometil)piridina (700 mg, 3,00 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió m-CPBA (1,56 g, 9,01 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 370 mg (43,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 266.

[0812] **Intermediario 67:** 8-cloro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-1-(trimetilestanil)isoquinolin-3-amina




[0813] Etapa 1: 2-(3-cloro-2-cianofenil)-2-cianoacetato de metilo

[0814] Una solución de 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 32,1 mmol), $K_2CO_3$ (8,87 g, 64,3 mmol) y 2-cianoacetato de metilo (3,69 mL, 41,8 mmol) in dimetil sulfóxido (50 mL) se agitó a 50 ºC durante 6 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto crudo se suspendió con EtOAc/DCM (1:30) y los sólidos se recogieron mediante filtración para dar el compuesto del título (3,30 g, 43,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,66 – 7,57 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 7,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H).

[0815] Etapa 2: 2-cloro-6-(cianometil)benzonitrilo

[0816] A una solución de 2-(3-cloro-2-cianofenil)-2-cianoacetato de metilo (3,00 g, 12,8 mmol) en dimetil sulfóxido (24 mL) se añadió HCl (6,0 mL, 36,0 mmol, 6 M en agua). El sistema de reacción se agitó a 70 ºC durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto crudo se suspendió con DCM/éter de petróleo (1:30) para dar el compuesto del título (1,64 g, 50,3 % de rendimiento) como un sólido verde. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,84 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,58 (m, 1H), 4,33 (s, 2H).

[0817] Etapa 3: 1-bromo-8-cloroisoquinolin-3-amina

[0818] Una solución de 2-cloro-6-(cianometil)benzonitrilo (1,54 g, 8,72 mmol) en 40 % de HBr/HOAc se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con solución saturada de $Na_2CO_3$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel

de sílice (gradiente: 0-80 % de DCM en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (714 mg, 31,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 257.

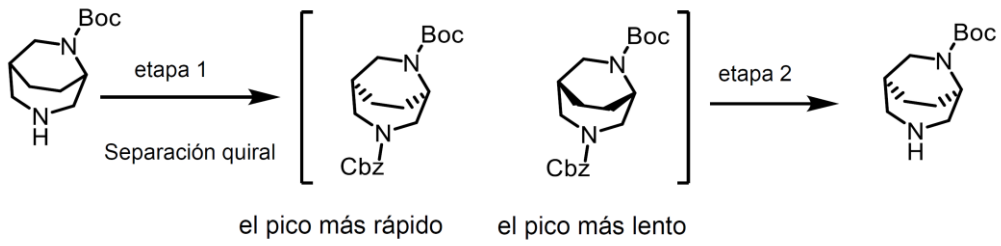
[0819] Etapa 4: 1-bromo-8-cloro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)isoquinolin-3-amina

[0820] A una solución de 1-bromo-8-cloroisoquinolin-3-amina (600 mg, 2,33 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (8 mL) se añadió NaH (223 mg, 5,83 mmol, 60 % de suspensión en aceite) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió PMBCl (804 mg, 5,13 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con agua. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residual se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (388 mg, 32,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 497.

[0821] Etapa 5: 8-cloro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-1-(trimetilestanil)isoquinolin-3-amina

[0822] En nitrógeno, una solución de 1-bromo-8-cloro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)isoquinolin-3-amina (60,0 mg, 0,120 mmol), $Sn_2Me_6$ (128 mg, 0,390 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (13,9 mg, 0,0100 mmol) en tolueno (1 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se evaporaron para dar 139 mg del producto crudo como un aceite verde que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 583.

[0823] **Intermediario 68:** (1*S*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo




[0824] Etapa 1: 6-(*terc*-butil) (1*S*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3,6-dicarboxilato de 3-bencilo

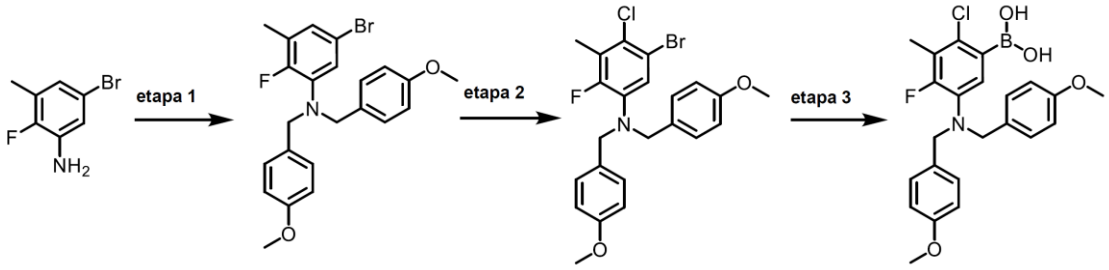
[0825] En nitrógeno, una solución de 3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,21 mmol), CbzCl (492 mg, 2,88 mmol) y DIPEA (1,42 g, 11,1

mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 800 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. Los dos enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: CHIRALPAK IG, 3*25cm, 5µm; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: IPA(0,5 % $NH_3$-MeOH 2 M); caudal: 70 mL/min; gradiente: 30 % de B; temperatura de la columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar; 215 nm; RT1:6,86; RT2:7,89; volumen de inyección:1,5 mL; cantidad de corridas:20) para proporcionar 330 mg del pico más rápido y 340 mg del pico más lento como un aceite blanco. El pico más rápido es el isómero deseado. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 361.

[0826] Etapa 2: (1*S*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo

[0827] En hidrógeno, una solución de 6-(*terc*-butil) (1*S*,5*R*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3,6-dicarboxilato de 3-bencilo (500 mg, 1,39 mmol) y Pd/C (150,0 mg, 10 %. húmedo) en metanol (20 mL) se agitó a 25 °C durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 300 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 227.

[0828] **Intermediario 69:** ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)borónico




[0829] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0830] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-3-metil-anilina (1,00 g, 4,90 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió NaH (788 mg, 19,7 mmol, 60 % de suspensión de aceite) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió PMBCl (1,92 g, 12,3 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,15 g, 98,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 444.

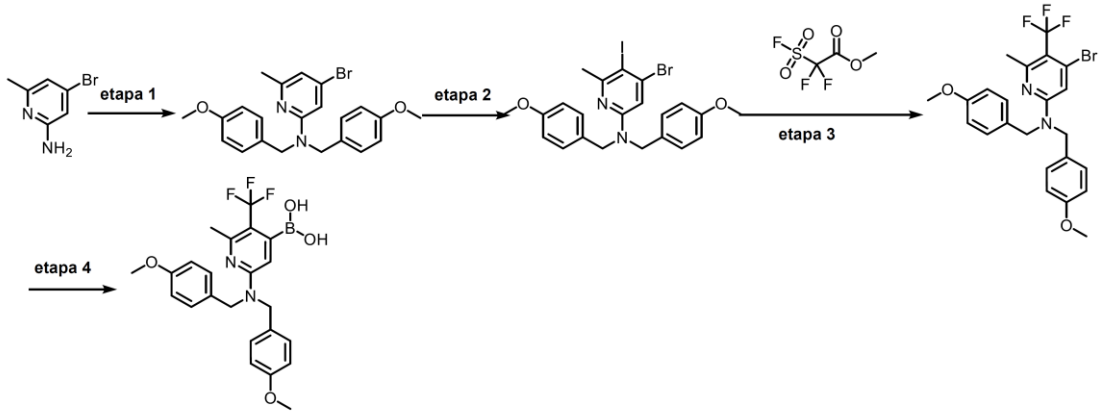
[0831] Etapa 2: 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0832] Una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-anilina (1,00 g, 2,25 mmol) y NCS (300 mg, 2,26 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) se agitó a 60 ºC durante 1 h. Se añadió EtOAc para diluir la mezcla de reacción, que a continuación, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,01 g, 93,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 478.

[0833] Etapa 3: ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)borónico

[0834] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-4-cloro-2-fluoro-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-anilina (500 mg, 1,04 mmol) y borato de triisopropilo (985 mg, 5,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió n-BuLi (2,5 M en Hex) (0,63 mL, 1,58 mmol) a -78 ºC. La solución resultante se agitó a -78 C durante 1 h. Se añadió MeOH a -78 ºC para desactivar la reacción. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAC (0,01 % de $Et_3N$) en éter de petróleo (10 % de DCM)) para dar el compuesto del título (244 mg, 52,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 444.

[0835] **Intermediario 70:** ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico




[0836] Etapa 1: 4-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[0837] En nitrógeno, a una solución de 4-bromo-6-metilpiridin-2-amina (1,0 g, 5,35 mmol) se añadió NaH (535 mg, 13,4 mmol, 60 % de suspensión de aceite) a 0 ºC. Se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió PMBCl (1,85 g, 11,8 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se desactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,20 g, 94,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 427.

[0838] Etapa 2: 4-bromo-5-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[0839] Una solución de 4-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (2,10 g, 4,91 mmol) y NIS (1,11 g, 4,91 mmol) en ácido acético (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se desactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,60 g, 88,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 553.

[0840] Etapa 3: 4-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

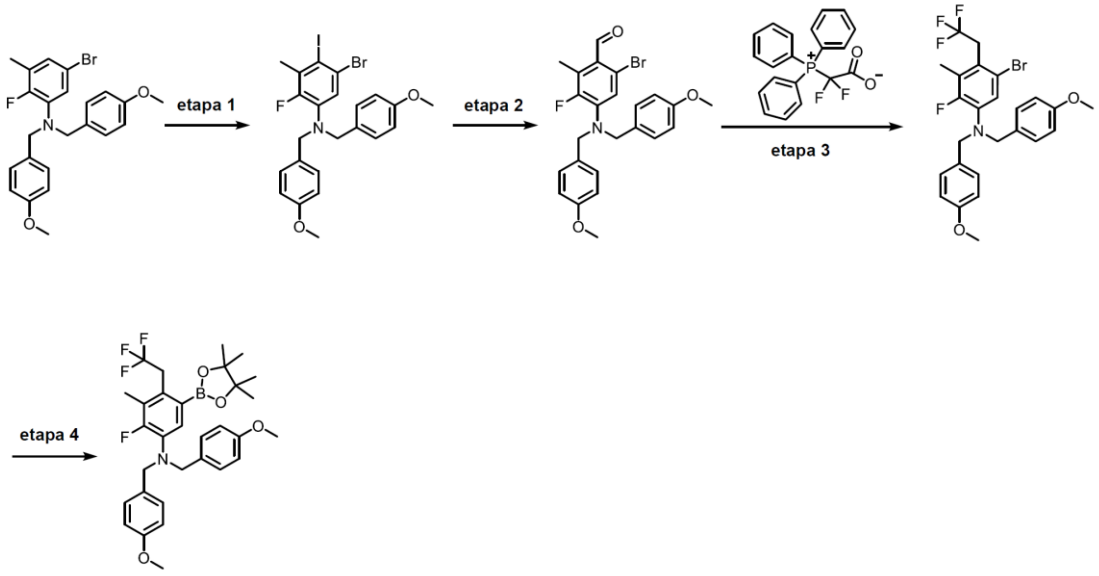
[0841] En nitrógeno, una solución de 4-bromo-5-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (2,58 g, 4,66 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (5,94 mL, 46,6 mmol) y CuI (8,86 g, 46,6 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (25 mL) se agitó a 90 ºC durante 1 hora. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, a continuación, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,92 g, 70,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 495.

[0842] Etapa 4: ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico

[0843] En nitrógeno, a una solución de 4-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,83 g, 3,69 mmol) y borato de triisopropilo (1,28 mL,

5,54 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una solución de *n*-BuLi (2,77 mL, 1,6 M en hexano) a -78 ºC, y se agitó la mezcla a -78 ºC durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (562 mg, 31,3 % de rendimiento) como un aceite blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 461.

[0844] **Intermediario 71:** 2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina




[0845] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[0846] Una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (4,11 g, 9,25 mmol, intermediario 69, etapa 1) y NIS (2,71 g, 12,0 mmol) en ácido acético (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-8 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 4,22 g (80 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 570,572.

[0847] Etapa 2: 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilbenzaldehído

[0848] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (4,17 g, 7,31 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) se añadió i-PrMgCl (4,10 mL, 2 M en THF) a -60ºC. La solución se agitó a -60 ºC durante 1 hora.

A continuación, se añadió DMF (5,34 g, 73,2 mmol) a -60 °C. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. A continuación, la reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 1,72 g (50 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 472,474.

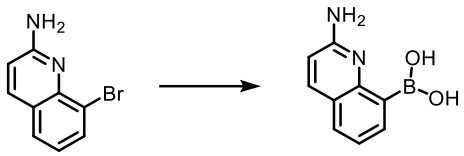
[0849] Etapa 3: 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina

[0850] Una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilbenzaldehído (660 mg, 1,40 mmol) y 2,2-difluoro-2-(trifenilfosfonio)acetato (998 mg, 2,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (16 mL) se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió TBAF (12,0 mL, 1 M en THF), y se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 424 mg (58 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 526/528. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 4,25 (s, 4H), 3,81 – 3,75 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 2,27 (s, 3H).

[0851] Etapa 4: 2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina

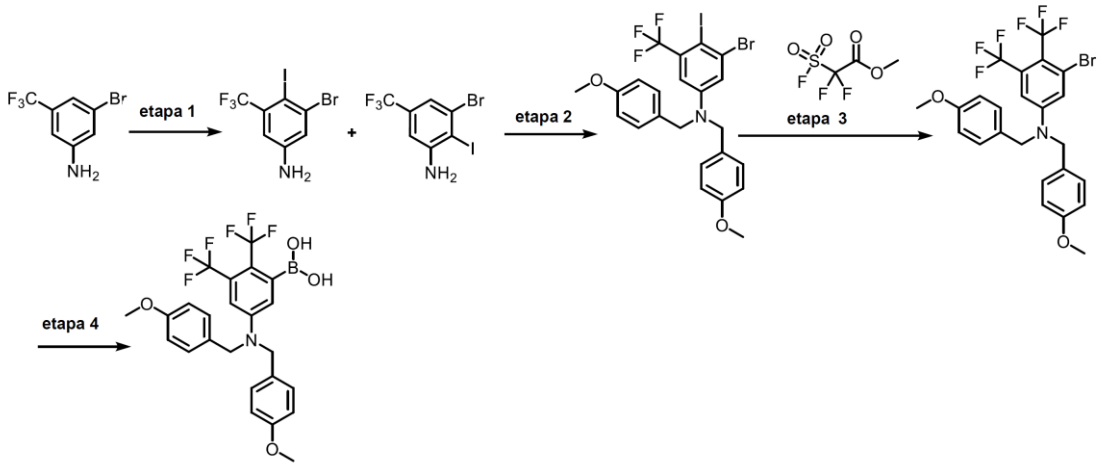
[0852] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina (510 mg, 0,970 mmol), $PdCl_2$(dppf) (149 mg, 0,190 mmol), $Pin_2B_2$ (738 mg, 2,91 mmol) y KOAc (286 mg, 2,91 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 110 °C durante 4 horas. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-7 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 330 mg (59 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 574. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,33 – 7,23 (m, 5H), 6,84 – 6,81 (m, 4H), 4,24 (s, 4H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

[0853] **Intermediario 72:** ácido (2-aminoquinolin-8-il)borónico



[0854] En nitrógeno, una mezcla de 8-bromoquinolin-2-amina (100 mg, 0,450 mmol), $Pin_2B_2$ (342 mg, 1,34 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (32,7 mg, 0,0400 mmol) y KOAc (132 mg, 1,34 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 100 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-30 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de TFA) para dar 55,0 mg (45,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 189.

[0855] **Intermediario 73:** ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,3-bis(trifluorometil)fenil)borónico




[0856] Etapa 1: 3-bromo-4-yodo-5-(trifluorometil)anilina y 3-bromo-2-yodo-5-(trifluorometil)anilina

[0857] Una solución de 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1,00 g, 4,17 mmol) y NIS (937 mg, 4,17 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título **1** (185 mg, 12,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo,

junto con el subproducto **2** (980 mg, 63,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 366.

[0858] Etapa 2: 3-bromo-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)anilina

[0859] A una solución de 3-bromo-4-yodo-5-(trifluorometil)anilina (165 mg, 0,450 mmol) se añadió NaH (45,1 mg, 1,13 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió PMBCl (156 mg, 0,990 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se desactivó con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (238 mg, 81,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 606.

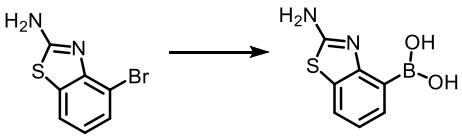
[0860] Etapa 3: 3-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4,5-bis(trifluorometil)anilina

[0861] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)anilina (200 mg, 0,330 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,42 mL, 3,30 mmol) y CuI (627 mg, 3,30 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (3 mL) se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica separada se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (108 mg, 57,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 548.

[0862] Etapa 4: ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,3-bis(trifluorometil)fenil)borónico

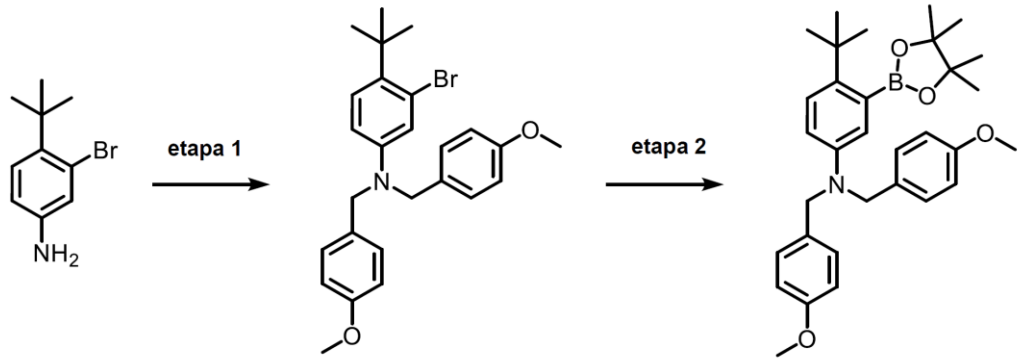
[0863] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4,5-bis(trifluorometil)anilina (95,0 mg, 0,170 mmol) y borato de triisopropilo (0,06 mL, 0,260 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió una solución de *n*-BuLi (0,13 mL, 1,6 M en hexano) a -78 ºC. La reacción se agitó a -78 ºC durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (25,0 mg, 28,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 514.

[0864] **Intermediario 74:** ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico



[0865] En nitrógeno, una mezcla de 4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina (200 mg, 0,873 mmol), $Pin_2B_2$ (665 mg, 2,62 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (63,8 mg, 0,0873 mmol) y KOAc (257 mg, 2,62 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se agitó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-30 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$) para dar 90,0 mg (53,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 195.

[0866] **Intermediario 75:** 4-(*terc*-butil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



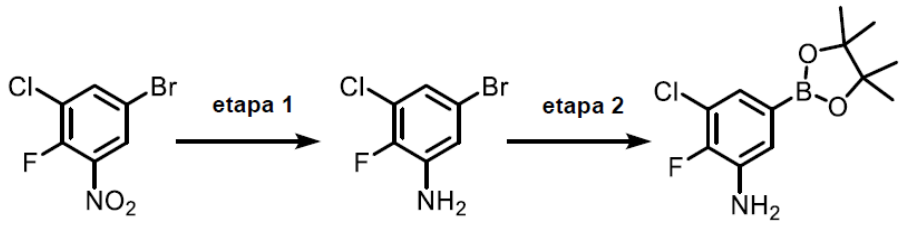

[0867] Etapa 1: 3-bromo-4-(*terc*-butil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[0868] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-4-(*terc*-butil)anilina (190 mg, 0,833 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL) se añadió NaH (200 mg, 8,33 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió PMBCl (325 mg, 2,08 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-12 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (290 mg, 74,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 470.

[0869] Etapa 2: 4-(*terc*-butil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0870] En nitrógeno, una mezcla de 3-bromo-4-(*terc*-butil)-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)anilina (280 mg, 0,598 mmol), $Pin_2B_2$ (228 mg, 0,898 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (44,0 mg, 0,0600 mmol) y KOAc (117 mg, 1,19 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 90 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (300 mg, 97 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 516.

[0871] **Intermediario 76:** 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[0872] Etapa 1: 5-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina

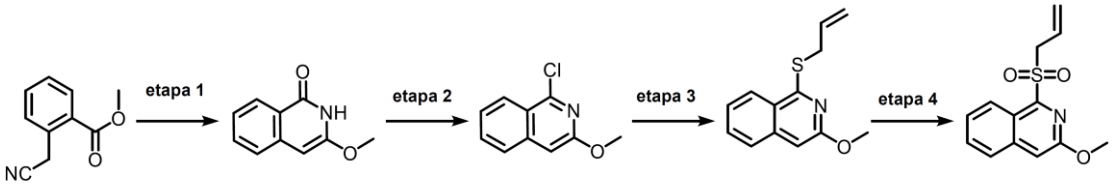
[0873] A una solución agitada de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-nitrobenceno (2,00 g, 7,86 mmol) en etanol (70 mL) se añadió $NH_4Cl$ (4,20 g, 78,6 mmol), Fe (2,19 g, 39,3 mmol) y $H_2O$ (30 mL). La solución resultante se agitó a 80 °C durante la noche. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 1,5 g (85 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+MeCN]^+$ = 265.

[0874] Etapa 2: 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[0875] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina (200 mg, 0,890 mmol), $Pin_2B_2$ (339 mg, 1,34 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (65,2 mg, 0,0900 mmol) y KOAc (175 mg, 1,78 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 mL) se agitó a 100 ºC durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar

230 mg (95,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 272.

[0876] **Intermediario 77:** 1-(alilsulfonil)-3-metoxiisoquinolina




[0877] Etapa 1: 3-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona

[0878] En nitrógeno, a una solución agitada de 2-(cianometil)benzoato de metilo (2,00 g, 11,4 mmol) en metanol (30 mL) se añadió NaOMe (1,23 g, 22,8 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 70 ºC. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con 1 mol/l de HCl hasta que la solución pasó de verde a amarilla. A continuación, la solución se enfrió hasta 0 ºC, y el sólido blanco se precipitó. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío para dar 600 mg (30,0 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 176.

[0879] Etapa 2: 1-cloro-3-metoxiisoquinolina

[0880] En nitrógeno, a una solución agitada de 3-metoxiisoquinolin-1(2*H*)-ona (500 mg, 2,85 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió $POCl_3$ (1,31 g, 8,56 mmol). La solución resultante se agitó a 80 ºC durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió mediante $CH_2Cl_2$ (50 mL), el pH se ajustó a pH=7 con solución saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrajo con $CH_2Cl_2$. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 240 mg (43,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 194.

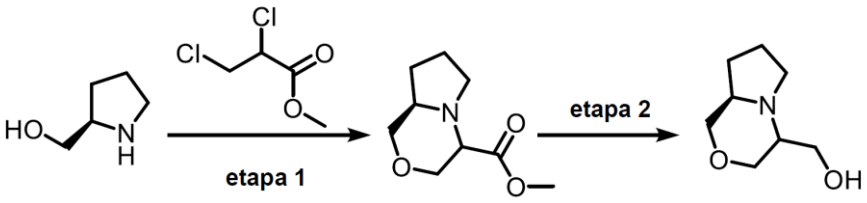
[0881] Etapa 3: 1-(aliltio)-3-metoxiisoquinolina

[0882] En nitrógeno, a una solución agitada de 1-cloro-3-metoxiisoquinolina (200 mg, 1,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se añadieron $K_2CO_3$ (285 mg, 2,07 mmol) y mercaptano de alilo (0,39 mL, 4,85 mmol). La solución resultante se agitó a 25 ºC durante la noche. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de TFA)) para proporcionar 200 mg (83,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 232.

[0883] Etapa 4: 1-(alilsulfonil)-3-metoxiisoquinolina

[0884] A una solución agitada de 1-(aliltio)-3-metoxiisoquinolina (211 mg, 0,910 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió *m*-CPBA (472 mg, 2,74 mmol) en lotes durante 1 h a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 200 mg (83,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 264.

[0885] **Intermediario 78:** ((8a*R*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)metanol




[0886] Etapa 1: (8a*R*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-carboxilato de metilo

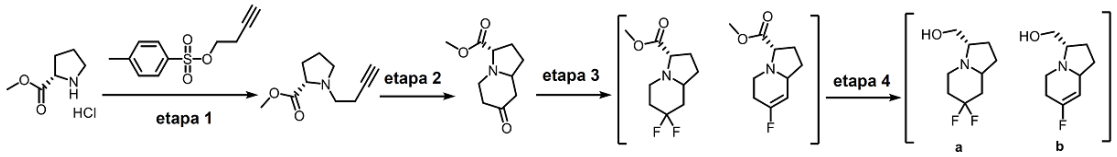
[0887] En nitrógeno, a una solución de (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol (1,01 g, 9,99 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (20 mL) se añadió 2,3-dicloropropanoato de metilo (1,56 g, 9,94 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se enfrió hasta 0 ºC y se añadió NaH (1,04 g, 26,0 mmol, 60 % en aceite mineral). Se agitó la solución a 40 ºC durante 5 horas. A continuación, la reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-70 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 871 mg (47 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 186.

[0888] Etapa 2: ((8a*R*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-il)metanol

[0889] En nitrógeno, a una solución de (8a*R*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-carboxilato de metilo (125 mg, 0,680 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,30 mL, 1,30 mmol, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4$-$10H_2O$. El sólido se filtró. El disolvente del filtrado se eliminó mediante soplado de nitrógeno para dar 90

mg (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 158.

[0890] **Intermediario 79:** ((3*S*)-7,7-difluorooctahidroindolizin-3-il)metanol y ((3*S*)-7-fluoro-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-il)metanol **y** ((3S)-7-fluoro-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-il)metanol




[0891] Etapa 1: but-3-in-1-il-*L*-prolinato de metilo

[0892] A una solución de clorhidrato de L-prolinato de metilo (3,99 g, 24,1 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se añadieron 4-metilbencenosulfonato de but-3-in-1-ilo (13,6 g, 60,7 mmol), NaI (1,80 g, 12,0 mmol) y $Cs_2CO_3$ (54,9 g, 168 mmol). Se agitó la solución a 80 ºC durante 6 horas. El sistema se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 3,41 g (78 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 182.

[0893] Etapa 2: (3*S*)-7-oxooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo

[0894] En nitrógeno, a una solución de but-3-in-1-il-*L*-prolinato de metilo (3,41 g, 18,8 mmol) y MS 4 Å (10 g) en diclorometano (100 mL) se añadió m-CPBA (4,35 g, 21,4 mmol) a 0 ºC. Se agitó la solución a 0 ºC durante 2 horas. A continuación, la solución resultante se enfrió hasta -78 ºC y se añadió bis(trifluorometanosulfonil)imidato de trifenilfosfina oro (I) (616 mg, 0,830 mmol). Se agitó la solución a -78 ºC durante 5 horas. La solución se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa de $Na_2CO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 1,73 g (47 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 198. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 3,93 – 3,88 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,39 – 3,23 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,62 – 2,44 (m, 2H), 2,40 – 2,148 (m, 4H), 2,09 – 1,97 (m, 1H),1,65 – 1,52 (m, 1H).

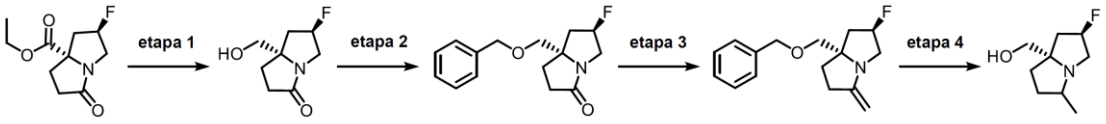
[0895] Etapa 3: ((3*S*)-7,7-difluorooctahidroindolizin-3-il)metanol y ((3*S*)-7-fluoro-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-il)metanol **y** ((3S)-7-fluoro-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-il)metanol

[0896] En nitrógeno, a una solución de (3*S*)-7-oxooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo (1,73 g, 8,77 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió DAST (3,0 mL, 24,4 mmol) a -5 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-26 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 90 mg (5 % de rendimiento) de la mezcla de dos compuestos del título como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 220 y 200.

[0897] Etapa 4: ((3*S*)-7,7-difluorooctahidroindolizin-3-il)metanol y ((3*S*)-7-fluoro-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-il)metanol

[0898] En nitrógeno, a una solución de una mezcla de (3*S*)-7,7-difluorooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo y (3*S*)-7-fluoro-1,2,3,5,6,8a-hexahidroindolizin-3-carboxilato de metilo (90,2 mg, 0,410 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (0,84 mL, 0,84 mmol, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. El sólido se filtró. El filtrado se concentró mediante soplado de nitrógeno para dar 80 mg de una mezcla de los compuestos del título como un aceite marrón crudo. La mezcla cruda se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 192 y 172.

[0899] **Intermediario 80:** ((2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-metiltetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (estereoisómero único desconocido)




[0900] Etapa 1: (6*R*,7a*S*)-6-fluoro-7a-(hidroximetil)hexahidro-3*H*-pirrolizin-3-ona

[0901] A una solución de (2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-oxotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de etilo (1,08 g, 5,02 mmol) en metanol (10 mL) se añadió $NaBH_4$ (284 mg, 7,50 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió otra vez en diclorometano, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (636 mg, 73,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 174.

[0902] Etapa 2: (6*R*,7a*S*)-7a-((benciloxi)metil)-6-fluorohexahidro-3*H*-pirrolizin-3-ona

[0903] A una solución de (6*R*,7a*S*)-6-fluoro-7a-(hidroximetil)hexahidro-3*H*-pirrolizin-3-ona en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 340 mg, 8,50 mmol) a 0 °C. A continuación, una solución de bromuro de bencilo (1,16 g, 6,80 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (696 mg, 77,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 264. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,43 – 7,29 (m, 5H), 5,44 – 5,16 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,23 – 4,02 (m, 1H), 3,41 (d, J = 614,8 Hz, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 1H), 2,33 – 2,14 (m, 1H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,60 (s, 1H).

[0904] Etapa 3: (2*R*,7a*S*)-7a-((benciloxi)metil)-2-fluoro-5-metilenhexahidro-1*H*-pirrolizina

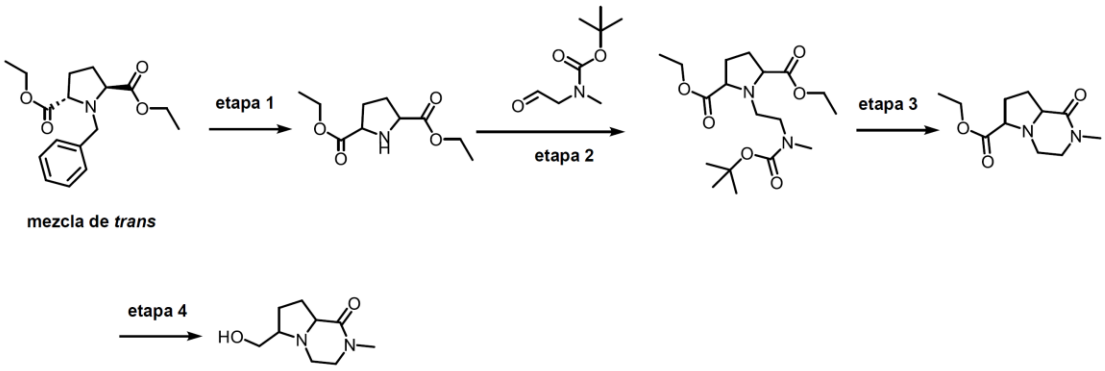
[0905] En nitrógeno, a una solución de (6*R*,7a*S*)-7a-((benciloxi)metil)-6-fluorohexahidro-3*H*-pirrolizin-3-ona (298 mg, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió reactivo de Tebbe (solución en tolueno 0,5 M, 6,60 mL, 3,30 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos a -40 °C. La temperatura se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas. La reacción se desactivó con $NaHCO_3$ saturado acuoso a 0 °C hasta que cesó la efervescencia. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,06 g, crudo) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 262.

[0906] Etapa 4: ((2*R*,7a*S*)-2-fluoro-5-metiltetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (estereoisómero único desconocido)

[0907] En hidrógeno, a una solución de (2*R*,7a*S*)-7a-((benciloxi)metil)-2-fluoro-5-metilenhexahidro-1*H*-pirrolizina (261 mg, 1,00 mmol) en metanol (10 mL) se añadieron 10 % de Pd/C (106 mg, húmedo) y 20 % de $Pd(OH)_2$/C (140 mg) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (estereoisómero único desconocido, 140 mg, crudo)

como un aceite naranja. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 174.

[0908] **Intermediario 81:** 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)




[0909] Etapa 1: pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0910] En hidrógeno, a una solución de 1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*, 730 mg, 2,39 mmol) en metanol (10 mL) se añadieron 10 % de Pd/C (255 mg) y 20 % de $Pd(OH)_2$/C (440 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 507 mg, 98,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 216. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 2,04 – 1,88 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

[0911] Etapa 2: 1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0912] A una solución de pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*, 300 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió una solución de metil(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (1,21 g, 6,99 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,48 g, 6,98 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 488 mg, 94,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 373. $^1$H RMN

(300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,97 – 3,89 (m, 2H), 3,48 – 3,20 (m, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,43 – 2,21 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

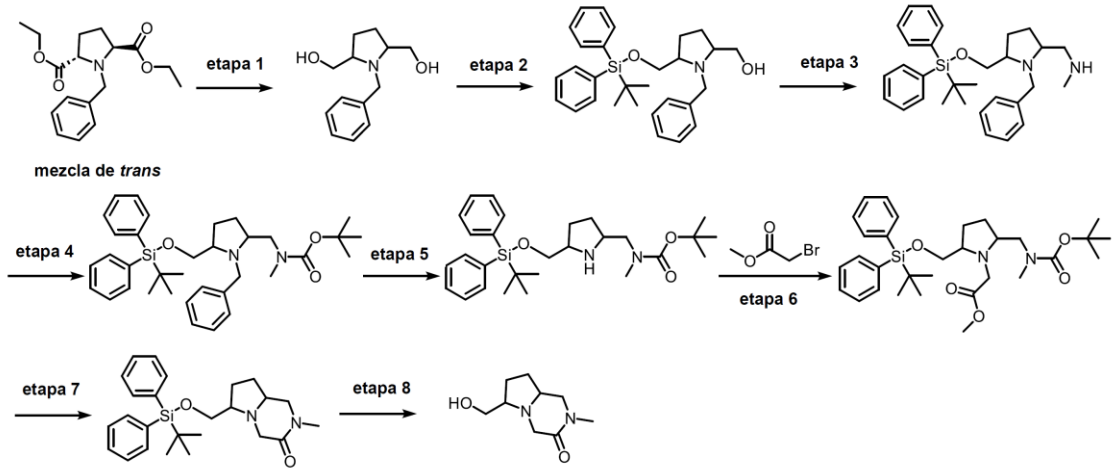
[0913] Etapa 3: 2-metil-1-oxooctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilato de etilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0914] A una solución de 1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*, 438 mg, 1,18 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en acetato de etilo, 6 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se añadió DIPEA (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 157 mg, 58,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 227.

[0915] Etapa 4: 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)

[0916] En nitrógeno, a una mezcla de 2-metil-1-oxooctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-6-carboxilato de etilo (mezcla de isómeros *trans*, 134 mg, 0,592 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió $LiBH_4$ (64,5 mg, 2,96 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 6 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 84,9 mg, crudo) como un sólido incoloro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 185.

[0917] **Intermediario 82:** 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3(4*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)




[0918] Etapa 1: (1-bencilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (mezcla de isómeros *trans*)

[0919] En nitrógeno, a una solución de 1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*, 1,00 g, 3,28 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió $LiALH_4$ (311 mg, 8,2 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se recogió y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-7 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 700 mg, 96,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 222.

[0920] Etapa 2: (1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)metanol (mezcla de isómeros *trans*)

[0921] A una solución de (1-bencilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (mezcla de isómeros *trans*, 720 mg, 2,36 mmol) y DMAP (40,0 mg, 0,330 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (8 mL) se añadieron TBDMSCl (896 mg, 3,26 mmol) y DIPEA (841 mg, 6,52 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-13 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 370 mg, 56,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 460.

[0922] Etapa 3: 1-(1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)-*N*-metilmetanamina (mezcla de isómeros *trans*)

[0923] En nitrógeno, a una solución de (1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)metanol (mezcla de isómeros *trans*, 370 mg, 0,806 mmol) y DIPEA (208 mg, 1,61 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (364 mg, 1,29 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó

durante 15 minutos a -78 °C. A continuación, se añadió $CH_3NH_2$ (1 mL, solución 2 M en THF) a -78°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 300 mg, 78,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 473.

[0924] Etapa 4: ((1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0925] A una solución de 1-(1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)-N-metilmetanamina (mezcla de isómeros *trans*, 612 mg, 1,30 mmol) y DIPEA (201 mg, 1,56 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió $Boc_2O$ (311 mg, 1,43 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 270 mg, 36,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 573.

[0926] Etapa 5: ((5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0927] En hidrógeno, a una solución de ((1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros *trans*, 290 mg, 0,507 mmol) en metanol (10 mL) se añadieron 10 % de Pd/C (54,0 mg) y 20 % de $Pd(OH)_2/C$ (71,0 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación, se filtró. La torta de filtración se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 210 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 483.

[0928] Etapa 6: 2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0929] A una mezcla de ((5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros *trans*, 200 mg, 0,415 mmol) y $K_2CO_3$ (170 mg, 1,23 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió 2-bromoacetato de metilo (100 mg, 0,654 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de

etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-18 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 215 mg, 93,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 555.

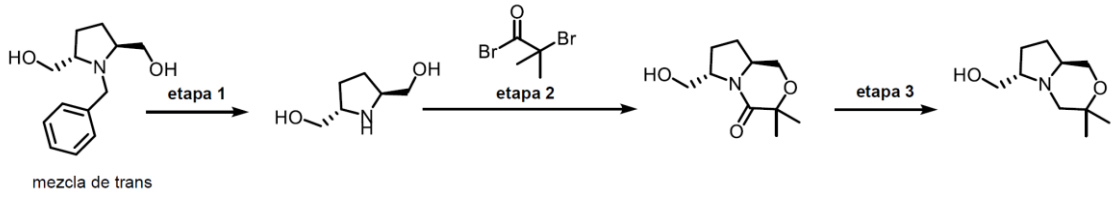
[0930] Etapa 7: 6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3(4*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)

[0931] A una solución de 2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirrolidin-1-il)acetato de metilo (mezcla de isómeros *trans*, 185 mg, 0,334 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (6 mL, solución 4 M en acetato de etilo) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se añadió DIPEA (1 mL, 6,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros *trans*, 130 mg, 92,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 423.

[0932] Etapa 8: 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3(4*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)

[0933] Una solución de 6-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3(4*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*, 100 mg, 0,237 mmol) y cloruro de hidrógeno (1 mL, solución 4 M en metanol) en metanol (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (mezcla de isómeros trans, 35,0 mg, crudo) como un sólido incoloro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 185.

[0934] **Intermediario 83:** ((6*S*,8a*S*)-3,3-dimetilhexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metanol




mezcla de trans

[0935] Etapa 1: ((2*S*,5*S*)-pirrolidin-2,5-diil)dimetanol

[0936] En hidrógeno, a una solución de ((2*S*,5*S*)-1-bencilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (305 mg, 1,38 mmol) en metanol (5 mL) se añadió 10 % de Pd/C (200 mg) a

temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 194 mg (crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 132.

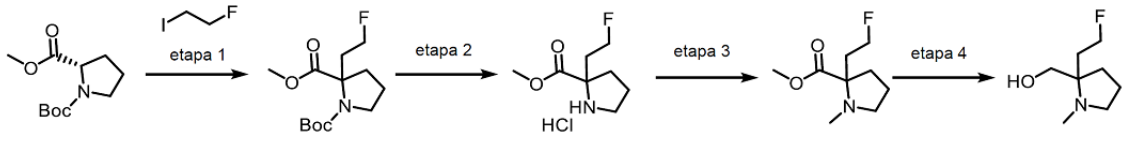
[0937] Etapa 2: (6*S*,8a*S*)-6-(hidroximetil)-3,3-dimetiltetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona

[0938] En nitrógeno, a una solución de ((2*S*,5*S*)-pirrolidin-2,5-diil)dimetanol (180 mg, 1,37 mmol) y TMSOK (351 mg, 2,74 mmol) en IPA (5 mL) se añadió bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (0, 2 mL, 1,65 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (67 mg, 24,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 200.

[0939] Etapa 3: ((6*S*,8a*S*)-3,3-dimetilhexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metanol

[0940] En nitrógeno, a una solución de (6*S*,8a*S*)-6-(hidroximetil)-3,3-dimetiltetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4(3*H*)-ona (57,0 mg, 0,290 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió una solución de $LiAlH_4$ en THF (0,29 mL, 2,5 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 70 ºC durante 0,5 horas. A continuación, se añadió $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ a 0 ºC. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 65 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite blanco. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 186.

[0941] **Intermediario 84:** (2-(2-fluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol




[0942] Etapa 1: 2-(2-fluoroetil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[0943] En nitrógeno, a una solución de (*S*)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (1,0 g, 4,36 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió LiHMDS (1 M en THF, 9 mL) a -15 ºC. La solución se agitó a -15 ºC durante 1 hora. A continuación, se añadió 1-fluoro-2-yodoetano (1,89 g, 10,9 mmol) y la solución se agitó 0,5 horas adicionales -15 ºC. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar

1,01 g del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 276.

[0944] Etapa 2: Sal HCl de 2-(2-fluoroetil) pirrolidin-2-carboxilato de metilo

[0945] A una solución de 2-(2-fluoroetil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (750 mg, 2,72 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió HCl (4 M en 1,4-dioxano, 6 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la solución se concentró a vacío para dar 561 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido banco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 176.

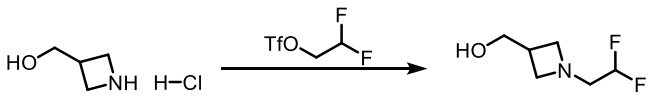
[0946] Etapa 3: 2-(2-fluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo

[0947] Una solución de sal HCl de metil 2-(2-fluoroetil) pirrolidin-2-carboxilato de metilo (560 mg, 2,65 mmol), (HCHO)n (676 mg, 22,5 mmol) y NaOAc (440 mg, 5,37 mmol) en diclorometano (10 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,13 g, 5,33 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-35 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 421 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 190.

[0948] Etapa 4: (2-(2-fluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol

[0949] En nitrógeno, a una solución de 2-(2-fluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (470 mg, 2,48 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1 M en THF, 5 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 390 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 162. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

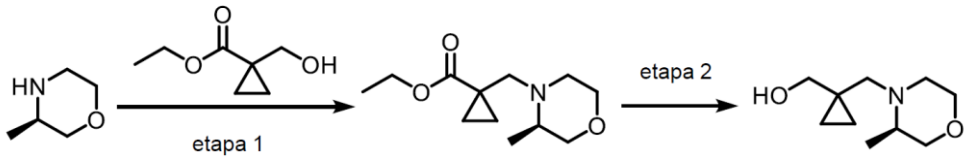
[0950] **Intermediario 85:** (1-(2,2-difluoroetil) azetidin-3-il)metanol




[0951] A una solución de clorhidrato de azetidin-3-ilmetanol (500 mg, 4,05 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió DIPEA (1,57 g, 12,2 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (870 mg, 4,06 mmol), y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío para dar

el compuesto del título (2,00 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 152. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0952] **Intermediario 86:** (*R*)-(1-((3-metilmorfolino) metil) ciclopropil) metanol



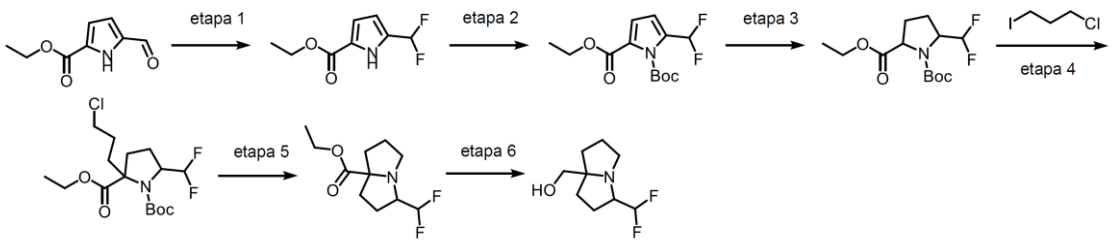

[0953] Etapa 1: (*R*)-1-((3-metilmorfolino) metil) ciclopropano-1-carboxilato de etilo

[0954] En nitrógeno, a una solución de 1-(hidroximetil) ciclopropano-1-carboxilato de etilo (500 mg, 3,47 mmol) y DIPEA (1,84 mL, 10,4 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió $Tf_2O$ (1,2 mL, 7,1 mmol) gota a gota a -10 °C y la solución se agitó durante 5 minutos. A continuación, una solución de (*R*)-3-metilmorfolina (351 mg, 3,47 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió a -10 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,80 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 228.

[0955] Etapa 2: (*R*)-(1-((3-metilmorfolino) metil) ciclopropil) metanol

[0956] En nitrógeno, a una solución de (*R*)-1-((3-metilmorfolino) metil) ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1,80 g, crudo) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (600 mg, 15,8 mmol) en porciones a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (714 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 186. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0957] **Intermediario 87:** (3-(difluorometil) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol




[0958] Etapa 1: 5-(difluorometil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

[0959] En nitrógeno, una solución 5-formil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (5,00 g, 29,9 mmol) y BAST (19,9 g, 89,7 mmol) en 1,2-diclorobenceno (300 mL) se agitó durante 2 horas a 80 ºC. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (5,00 g) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 190.

[0960] Etapa 2: 5-(difluorometil)-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo

[0961] A una solución de 5-(difluorometil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (5,00 g, 26,3 mmol), DMAP (650 mg, 5,30 mmol) y DIPEA (10,2 g, 79,0 mmol) en diclorometano (300 mL) se añadió una solución de $(Boc)_2O$ (46,2 g, 212 mmol) en diclorometano (200 mL) gota a gota a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (5,40 g) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-56+H]^+$ = 234.

[0962] Etapa 3: 5-(difluorometil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo

[0963] En hidrógeno (1 atm), una solución de 5-(difluorometil)-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo (5,40 g, 18,7 mmol) y 10 % de Pd/C (2,45 g) en etanol (100 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con etanol. El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (4,6 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-100+H]^+$ = 194.

[0964] Etapa 4: 2-(3-cloropropil)-5-(difluorometil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo

[0965] En nitrógeno, a una solución de 5-(difluorometil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo (3,80 g, 13,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió LDA (solución 2 M en tetrahidrofurano, 32,5 mL) gota a gota a -78 ºC, y se agitó la mezcla durante 1 h a -78 ºC. A continuación, una solución de 1-cloro-3-yodopropano (18,6 g, 91,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió gota a gota a -78 ºC y la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 hora adicional. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

(gradiente: 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,54 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-100+H]^+$ = 270.

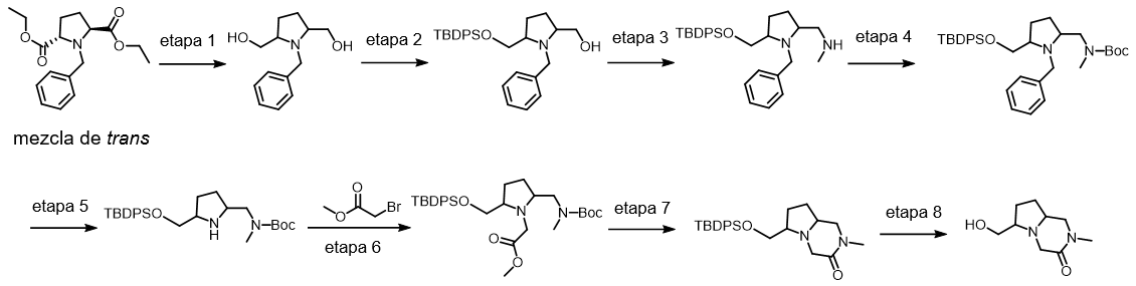
[0966] Etapa 5: 3-(difluorometil) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de etilo

[0967] A una solución de 2-(3-cloropropil)-5-(difluorometil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo (2,54 g, 6,88 mmol) en HFIP (100 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió otra vez en etanol (100 mL) y se trató con $K_2CO_3$ (2,85 g, 20,6 mmol) y KI (114 mg, 0,688 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 40 ºC. Después de la filtración, el filtrado se recogió y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,20 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/*z): $[M+H]^+$ = 234.

[0968] Etapa 6: (3-(difluorometil) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol

[0969] En nitrógeno, a una solución de 3-(difluorometil) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de etilo (3,20 g, crudo) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió $LiAlH_4$ (779 mg, 20,5 mmol) en porciones a 0 ºC, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se recogió y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (600 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 192. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0970] **Intermediario 88:** 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-3(4*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)




[0971] Etapa 1: (1-Bencilpirrolidin-2,5-diil) dimetanol (mezcla de isómeros *trans*)

[0972] En nitrógeno, a una solución de 1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*, 1,00 g, 3,28 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió $LiAlH_4$ (311 mg, 8,18 mmol) lentamente a 0 ºC y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se recogió y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de acetato de etilo en

éter de petróleo) para dar el compuesto del título (700 mg, mezcla de isómeros *trans*) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 222.

[0973] Etapa 2: (1-Bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil)*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il) metanol (mezcla de isómeros *trans*)

[0974] A una solución de (1-bencilpirrolidin-2,5-diil) dimetanol (700 mg, 3,17 mmol), DIPEA (818 mg, 6,34 mmol) y DMAP (38,7 mg, 0,317 mmol) en *N*, *N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió TBDPSCl (959 mg, 3,49 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (370 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 460.

[0975] Etapa 3: 1-(1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il)-*N*-metilmetanamina (mezcla de isómeros *trans*)

[0976] En nitrógeno, a una solución de (1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il) metanol (370 mg, 0,806 mmol) y DIPEA (208 mg, 1,61 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (364 mg, 1,29 mmol) a -78 °C, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A continuación, se añadió $CH_3NH_2$ (solución 2 M en THF, 1 mL) a -78 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (300 mg) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 473.

[0977] Etapa 4: ((1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il) metil) (metil)carbamato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0978] A una solución de 1-(1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il)-*N*-metilmetanamina (300 mg, 0,634 mmol) y DIPEA (98,2 mg, 0,761 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (152 mg, 0,697 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (270 mg) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 573.

[0979] Etapa 5: ((5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il) metil) (metil) carbamato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0980] En hidrógeno (1 atm), a una solución de ((1-bencil-5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il) metil) (metil) carbamato de *terc*-butilo (270 mg, 0,471 mmol) en metanol (10 mL) se añadió 10 % de Pd/C (49,9 mg) y 20 % de $Pd(OH)_2$/C (contiene 61,7 % de agua, 87,9 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtración se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (210 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 483.

[0981] Etapa 6: 2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil) (metil) amino) metil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-1-il) acetato de metilo (mezcla de isómeros *trans*)

[0982] Una mezcla de ((5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-2-il)-metil) (metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,414 mmol), 2-bromoacetato de metilo (95,2 mg, 0,623 mmol) y $K_2CO_3$ (172 mg, 1,23 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó durante 5 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (215 mg) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 555.

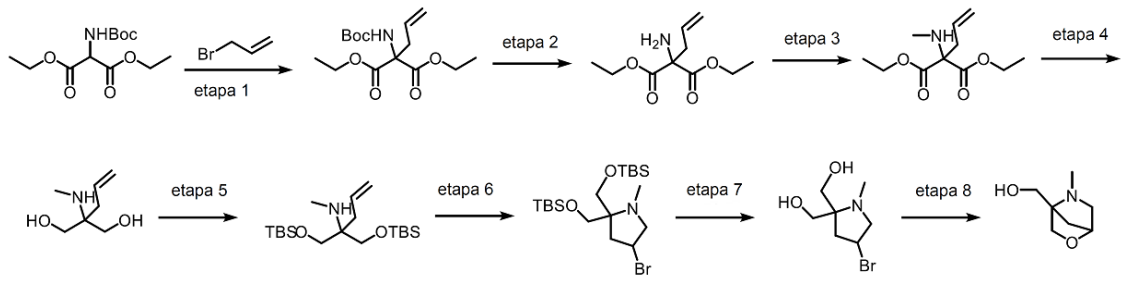
[0983] Etapa 7: 6-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*] pirazin-3(4*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)

[0984] A una solución de 2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil) (metil) amino) metil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil) pirrolidin-1-il) acetato de metilo (185 mg, 0,334 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en acetato de etilo, 6 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió otra vez en metanol y se trató con DIPEA (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (130 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 423.

[0985] Etapa 8: 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*] pirazin-3(4*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)

[0986] En nitrógeno, a una solución de 6-(((*terc*-butildifenilsilil) oxi) metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*] pirazin-3(4*H*)-ona (100 mg, 0,237 mmol) en metanol (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en metanol, 1 mL, 4,00 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 60 °C. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (65,0 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 185. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0987] **Intermediario 89:** (5-metil-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1] heptan-4-il)metanol




[0988] Etapa 1: 2-alil-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino) malonato de dietilo

[0989] En nitrógeno, a una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil) amino) malonato de dietilo (10,0 g, 36,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió NaH (2,90 g, 72,5 mmol, 60 % en aceite mineral) y 3-bromoprop-1-eno (5,18 g, 43,2 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 5,18 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 316.

[0990] Etapa 2: 2-alil-2-aminomalonato de dietilo

[0991] A una solución de 2-alil-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino) malonato de dietilo (4,68 g, 14,8 mmol) en diclorometano (27,9 mL) se añadió TFA (9,30 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío para dar 6,5 g (crudo) del compuesto del título (sal TFA) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 216.

[0992] Etapa 3: 2-alil-2-(metilamino)malonato de dietilo

[0993] Una solución de 2-alil-2-aminomalonato de dietilo crudo (6,5 g) de la etapa 2, formaldehído (1,11 g, 14,8 mmol, 40 % en agua) y NaOAc (2,44 g, 29,8 mmol) en diclorometano (50 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (6,30 g, 29,7 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la

mezcla durante 1 h. Se añadió agua para desactivar la reacción, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,09 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 230.

[0994] Etapa 4: 2-alil-2-(metilamino) propano-1,3-diol

[0995] En nitrógeno, a una solución de 2-alil-2-(metilamino) propanodioato de dietilo (990 mg, 4,32 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió $LiAlH_4$ (3,46 mL, 2,5 M en THF) a 0 $^oC$. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró. El disolvente se evaporó a vacío para dar 491 mg (crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 146.

[0996] Etapa 5: 6-alil-*N*,2,2,3,3,9,9,10,10-nonametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecano-6-amina

[0997] A una solución de 2-alil-2-(metilamino) propano-1,3-diol (491 mg, 3,38 mmol) y trietilamina (1,71 g, 16,9 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (1,52 g, 10,1 mmol) a 0 $^oC$. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 960 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 374.

[0998] Etapa 6: 4-bromo-2,2-bis(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) metil)-1-metilpirrolidina

[0999] A una solución de 6-alil-*N*,2,2,3,3,9,9,10,10-nonametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-amina (760 mg, 2,03 mmol) en acetonitrilo (10,0 mL) se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (361 mg, 2,04 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío para dar 240 mg (crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 452.

[1000] Etapa 7: (4-bromo-1-metilpirrolidin-2,2-diil) dimetanol

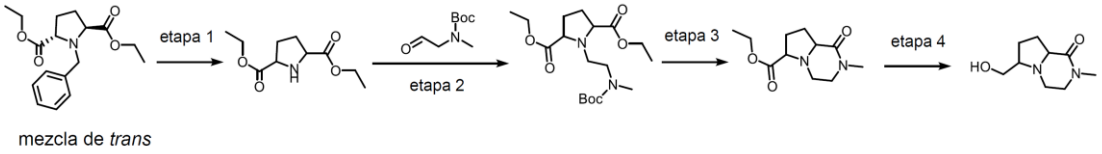
[1001] A una mezcla de 4-bromo-2,2-bis(((*terc*-butildimetilsilil) oxi) metil)-1-metilpirrolidina (240 mg, 0,530 mmol) en alcohol metílico metanol (2,00 mL) y tetrahidrofurano (2,00 mL) se añadió HCl (6,00 mL, 4 M en agua). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó

a vacío para dar 200 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 224.

[1002] Etapa 8: (5-metil-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1] heptan-4-il) metanol

[1003] En nitrógeno, a una solución de (4-bromo-1-metilpirrolidin-2,2-diil) dimetanol (200 mg, 0,890 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió NaH (71,4 mg, 1,79 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ saturado acuoso. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se lavó con DCM y se filtró. El disolvente se evaporó a vacío para dar 90 mg como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 144.

[1004] **Intermediario 90:** 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-1(2*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)




[1005] Etapa 1: pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*)

[1006] En nitrógeno, a una solución de 1-bencilpirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*, 730 mg, 2,39 mmol) en etanol (10 mL) se añadió 10 % de Pd/C (255 mg) y 20 % de $Pd(OH)_2/C$ (contenía 61,7 % de agua, 440 mg) a temperatura ambiente. Se hizo vacío en el matraz y se volvió a alimentar con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó en hidrógeno (1 atm) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró en celita y la torta de filtración se lavó con etanol. El filtrado combinado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (507 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 216. $^1H$ RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 2,04 – 1,88 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

[1007] Etapa 2: 1-(2-((*terc*-butoxicarbonil) (metil)amino) etil) pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (mezcla de isómeros *trans*)

[1008] A una solución de pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (300 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió una solución de metil(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (1,21 g, 6,99 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,48 g, 6,98 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (488 mg) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 373. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,97 – 3,89 (m, 2H), 3,48 – 3,20 (m, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,43 – 2,21 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

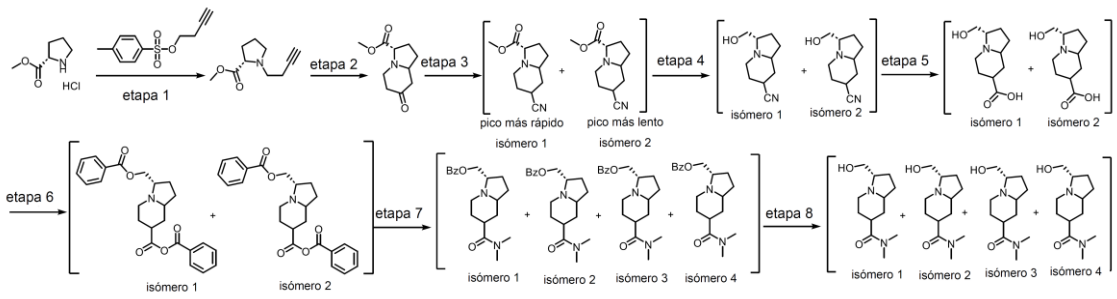
[1009] Etapa 3: 2-metil-1-oxooctahidropirrolo[1,2-*a*] pirazin-6-carboxilato de etilo (mezcla de isómeros *trans*)

[1010] A una solución de 1-(2-((*terc*-butoxicarbonil) (metil) amino) etil) pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dietilo (438 mg, 1,18 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M en acetato de etilo, 6 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió otra vez en etanol (20 mL) y se trató con DIPEA (2 mL, 12,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (157 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 227.

[1011] Etapa 4: 6-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*] pirazin-1(2*H*)-ona (mezcla de isómeros *trans*)

[1012] A una mezcla de 2-metil-1-oxooctahidropirrolo[1,2-*a*] pirazin-6-carboxilato de etilo (134 mg, 0,592 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió $LiBH_4$ (64,5 mg, 2,96 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 6 horas a 60 °C. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (84,9 mg, crudo) como un sólido incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 185. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1013] **Intermediario 91:** (3*S*)-3-(hidroximetil)-*N*, *N*-dimetiloctahidroindolizin-7-carboxamida (cuatro isómeros)



[1014] Etapa 1: but-3-in-1-il-*L*-prolinato de metilo

[1015] Una solución de sal clorhidrato de *L*-prolinato de metilo (10,1 g, 60,7 mmol), 4-metilbencenosulfonato de but-3-in-1-ilo (32,4 g, 145 mmol), NaI (4,58 g, 30,5 mmol) y $NaHCO_3$ (20,5 g, 243 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se agitó a 80 ºC durante 16 horas. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa de NaOH (5 %), agua y salmuera. La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 11,1 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 182.

[1016] Etapa 2: (3*S*)-7-oxooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo

[1017] En nitrógeno, a una solución de but-3-in-1-il-*L*-prolinato de metilo (9,48 g, 52,3 mmol) y MS 4 Å (10 g) en diclorometano (300 mL) se añadió m-CPBA (12,9 g, 63,3 mmol) a 0 ºC. Se agitó la solución a 0 ºC durante 2 horas. A continuación, la solución se enfrió hasta -78 °C, se añadió una solución de $PPh_3AuNTf_2$ (1,95 g, 2,64 mmol) en DCM a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 5 horas. La solución se diluyó con DCM y los tamices moleculares se filtraron. El filtrado se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-60 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 5,58 g del compuesto del título como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 198.

[1018] Etapa 3: (3*S*)-7-cianooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo (dos isómeros)

[1019] En nitrógeno, a una solución de (3*S*)-7-oxooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo (2,01 g, 10,2 mmol) y 1-((isocianometil)sulfonil)-4-metilbenceno (3,3 g, 16,9 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 mL) y metanol (0,4 mL) se añadió t-BuOK (1 M en THF, 25 mL) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 361 mg del pico más rápido (isómero 1) y 362 mg del pico más lento (isómero 2) como aceites marrones. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 209.

[1020] Etapa 4: (3*S*)-3-(hidroximetil) octahidroindolizin-7-carbonitrilo (dos isómeros)

[1021] En nitrógeno, a una solución de (3*S*)-7-cianooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,4 mmol) (isómero 1 de la última etapa) en tetrahidrofurano (14 mL) se añadió $LiBH_4$ (2 M en THF, 2,5 mL) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con EtOAc. La solución se

purificó mediante resina de intercambio iónico (ácido Si-Propisulfónico) y se concentró a vacío para dar 433 mg (crudo) del compuesto del título (isómero 1) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 181.

[1022] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, 441 mg (crudo) del otro isómero (isómero 2) se prepararon a partir de (3*S*)-7-cianooctahidroindolizin-3-carboxilato de metilo (800 mg, 3,84 mmol) (isómero 2 de la última etapa) como un aceite marrón crudo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 181.

[1023] Etapa 5: ácido (3*S*)-3-(hidroximetil) octahidroindolizin-7-carboxílico (dos isómeros)

[1024] Una solución de (3*S*)-3-(hidroximetil) octahidroindolizin-7-carbonitrilo (181 mg, 1 mmol) (isómero 1 de la última etapa) en ácido clorhídrico (6 mL, 12 M) se agitó a 80 $^oC$ durante 2 horas. La solución se concentró a vacío para dar 270 mg (crudo) del compuesto del título (isómero 1) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 200.

[1025] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, 1,03 g (crudo) del otro isómero (isómero 2) se prepararon a partir de (3*S*)-3-(hidroximetil) octahidroindolizin-7-carbonitrilo (440 mg, 2,44 mmol) (isómero 2 de la última etapa) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 200.

[1026] Etapa 6: Anhídrido benzoico (3*S*)-3-((benzoiloxi)metil) octahidroindolizin-7-carboxílico (dos isómeros)

[1027] A una solución de ácido (3*S*)-3-(hidroximetil) octahidroindolizin-7-carboxílico (271 mg, crudo) (isómero 1 de la última etapa) en diclorometano (8 mL) se añadieron DIPEA (1,19 g, 9,22 mmol) cloruro de benzoilo (585 mg, 4,16 mmol) a 0 $^oC$. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se desactivó con agua, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 810 mg (crudo) del compuesto del título (isómero 1) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 408.

[1028] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, 4,31 g (crudo) del otro isómero (isómero 2) se prepararon a partir de ácido (3*S*)-3-(hidroximetil) octahidroindolizin-7-carboxílico (1,03 g, crudo) (isómero 2 de la última etapa) como un aceite marrón crudo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 408.

[1029] Etapa 7: ((3*S*)-7-(dimetilcarbamoil) octahidroindolizin-3-il)metil benzoato (cuatro isómeros)

[1030] Una mezcla de anhídrido benzoico (3*S*)-3-((benzoiloxi)metil) octahidroindolizin-7-carboxílico (810 mg, crudo) (isómero 1 de la última etapa) y dimetilamina (2 M en

THF, 12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-40 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 95 mg del pico más rápido (isómero 1) y 67 mg del pico más lento (isómero 2) como aceites marrones. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 331.

[1031] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, 277 mg de los otros isómeros (la mezcla del isómero 3 y el isómero 4) se prepararon a partir de anhídrido (3*S*)-3-((benzoiloxi)metil) octahidroindolizin-7-carboxílico (4,31 g, crudo, 2,44 mmol) (isómero 2 de la última etapa) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 331.

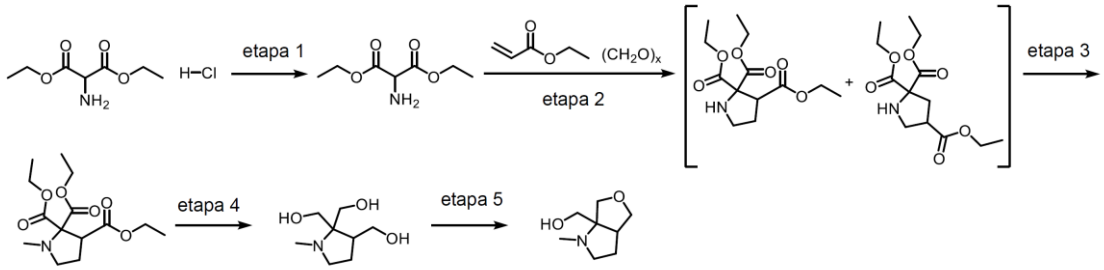
[1032] Etapa 8: (3*S*)-3-(hidroximetil)-*N*,*N*-dimetiloctahidroindolizin-7-carboxamida (cuatro isómeros)

[1033] A una solución de ((3*S*)-7-(dimetilcarbamoil) octahidroindolizin-3-il)metil benzoato (65,1 mg, 0,200 mmol) (isómero 1 de la última etapa) en etanol (1,5 mL) se añadió una solución de NaOH (24,8 mg, 0,620 mmol) en agua (0,5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se ajustó a pH=7 con HCl 2N acuoso. A continuación, la solución se purificó mediante resina de intercambio iónico (ácido Si-Propisulfónico) y se concentró a vacío para dar 43 mg (crudo) del compuesto del título (isómero 1) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 227. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1034] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, 46 mg (crudo) del otro isómero (isómero 2) se prepararon a partir de ((3*S*)-7-(dimetilcarbamoil) octahidroindolizin-3-il)metil benzoato (66,5 mg, 0,200 mmol) (isómero 2 de la última etapa) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 227.

[1035] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, 145 mg (crudo) de los otros isómeros (la mezcla del isómero 3 y el isómero 4) se prepararon a partir de ((3*S*)-7-(dimetilcarbamoil) octahidroindolizin-3-il) metil benzoato (277 mg, 0,840 mmol) (la mezcla del isómero 3 y el isómero 4) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 227. Estos dos isómeros se separaron en el compuesto diana.

[1036] **Intermediario 92:** (1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*] pirrol-6a(6*H*)-il) metanol




[1037] Etapa 1: 2-aminomalonato de dietilo

[1038] A una solución de clorhidrato de 2-aminomalonato de dietilo (25,0 g, 118 mmol) en etanol (10 mL) se añadió $NaHCO_3$ (19,8 g, 236 mmol) a temperatura ambiente en porciones, y se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (20,0 g, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 176.

[1039] Etapa 2: pirrolidin-2,2,3-tricarboxilato de trietilo y pirrolidin-2,2,4-tricarboxilato de trietilo (mezcla ~3:1)

[1040] Una solución de 2-aminomalonato de dietilo (20,0 g, 114 mmol), acrilato de etilo (11,4 g, 114 mmol) y poliformaldehído (3,42 g, 38,0 mmol) en tolueno (500 mL) se agitó durante la noche a 110 °C. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar los compuestos del título (25,0 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 288.

[1041] Etapa 3: 1-metilpirrolidin-2,2,3-tricarboxilato de trietilo

[1042] A una solución de pirrolidin-2,2,3-tricarboxilato de trietilo y pirrolidin-2,2,4-tricarboxilato de trietilo (mezcla ~3:1, 25,0 g, 87,1 mmol) y poliformaldehído (13,1 g, 145 mmol) en diclorometano (500 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (92,3 g, 436 mmol) a temperatura ambiente en porciones, y se agitó la mezcla durante la noche. La reacción se desactivó con agua a 0 ºC y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (15,7 g) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 302. $^1H$ RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 4,33 – 4,07 (m, 6H), 3,72 – 3,61 (m, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 – 2,11 (m, 2H), 1,36 – 1,20 (m, 9H).

[1043] Etapa 4: (1-metilpirrolidin-2,2,3-triil) trimetanol

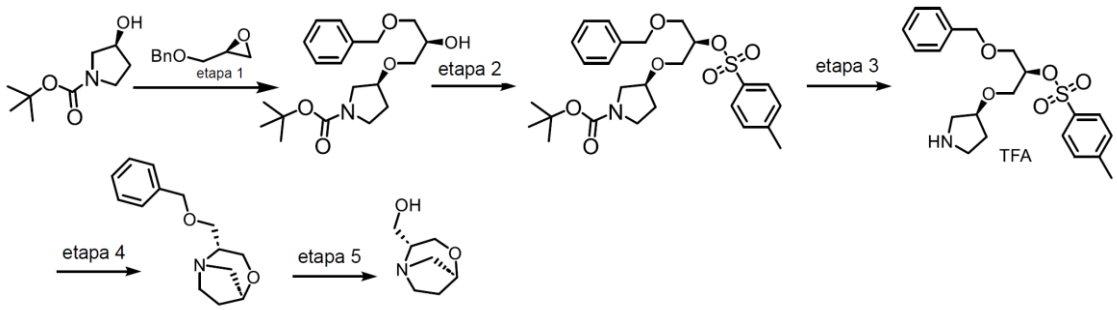
[1044] En nitrógeno, a una solución de 1-metilpirrolidin-2,2,3-tricarboxilato de trietilo (9,00 g, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió $LiAlH_4$ (solución 2 M en

tetrahidrofurano, 30 mL) gota a gota a 0 ºC, y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se recogió y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (5,10 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 176.

[1045] Etapa 5: (1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*] pirrol-6a(6*H*)-il)metanol

[1046] En nitrógeno, a una solución de (1-metilpirrolidin-2,2,3-triil) trimetanol (175 mg, 1,00 mmol) y TEA (0,4 mL) en diclorometano (4 mL) se añadió $Tf_2O$ (0,3 mL, 1,78 mmol) gota a gota a -10 ºC, y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (300 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 158. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1047] **Intermediario 93:** ((2*R*,5*S*)-4-oxa-1-azabiciclo [3.2.1] octan-2-il) metanol




[1048] Etapa 1: (*S*)-3-((*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxipropoxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1049] En nitrógeno, a una solución de (*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 26,7 mmol) en THF (80 mL) se añadió NaH (2,67 g, 66,7 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 20 min. A continuación, se añadió (*S*)-2-((benciloxi) metil) oxirano (4,38 g, 26,7 mmol). La solución se agitó a 50 ºC durante la noche. La reacción se desactivó con agua; se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-60 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (2,55 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 352.

[1050] Etapa 2: (*S*)-3-((*R*)-3-(benciloxi)-2-(tosiloxi) propoxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1051] A una solución de (*S*)-3-((*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxipropoxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,65 g, 7,54 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió $Et_3N$ (2,84 g, 28,0 mmol), TsCl (1,75 g, 9,18 mmol) y 4-DMAP (46,0 mg, 0,38 mmol) a 0 ºC.

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con agua, se lavó con HCl 0,1 M y salmuera. La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,57 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/*z): $[M+H]^+$ = 506.

[1052] Etapa 3: (*R*)-1-(benciloxi)-3-(((*S*)-pirrolidin-3-il)oxi)propan-2-il 4-metilbencenosulfonato (sal de TFA)

[1053] Una solución de (*S*)-3-((*R*)-3-(benciloxi)-2-(tosioxi) propoxi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,57 g, 5,08 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 mL) y diclorometano (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío para dar el producto crudo (3,30 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 406.

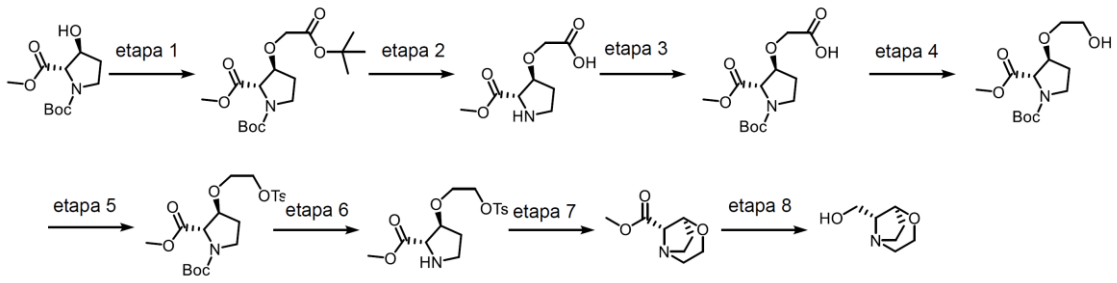
[1054] Etapa 4: (2*R*,5*S*)-2-((benciloxi)metil)-4-oxa-1-azabiciclo [3.2.1] octano

[1055] Una solución de (R)-1-(benciloxi)-3-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)propan-2-il 4-metilbencenosulfonato (sal de TFA) (3,30 g, 6,35 mmol) y $K_2CO_3$ (3,37 g, 24,4 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a 70 ºC durante la noche. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (890 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 234.

[1056] Etapa 5: ((2*R*,5*S*)-4-oxa-1-azabiciclo [3.2.1] octan-2-il) metanol

[1057] En hidrógeno (1 atm), una solución de ((2*R*,5*S*)-2-((benciloxi)metil)-4-oxa-1-azabiciclo [3.2.1] octano (139 mg, 0,600 mmol) y 10 % de Pd/C (180 mg) en alcohol metílico (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (51 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 144. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1058] **Intermediario 94:** ((5*S*,8*R*)-4-oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il) metanol



[1059] Etapa 1: (2*S*,3*S*)-3-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1060] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (1,01 g, 4,12 mmol) en THF (8 mL) se añadió NaH (247 mg, 6,18 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas a 0 °C. A continuación, se añadió 2-cloroacetato de *terc*-butilo (1,22 mL, 8,25 mmol), y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 351 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 360.

[1061] Etapa 2: ácido 2-(((2*S*,3*S*)-2-(metoxicarbonil) pirrolidin-3-il) oxi) acético

[1062] A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxiato de 1-(*ter*c-butil) 2-metilo (351 mg, 0,970 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió HCl / 1,4-dioxano (1 mL, 4 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío para dar 298 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 204.

[1063] Etapa 3: ácido 2-(((2*S*,3*S*)-1-(*ter*c-Butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)acético

[1064] A una solución de ácido 2-(((2*S*,3*S*)-2-(metoxicarbonil) pirrolidin-3-il)oxi)acético (261 mg, 1,28 mmol) en DCM (2 mL), se añadió DIPEA (1,30 g, 10,1 mmol) y $(Boc)_2O$ (837 mg, 3,84 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío para dar 319 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 304.

[1065] Etapa 4: (2*S*,3*S*)-3-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1066] En nitrógeno, a una solución de ácido 2-(((2*S*,3*S*)-1-(*ter*c-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil) pirrolidin-3-il) oxi) acético (262 mg, 0,860 mmol) en THF (3 mL) se añadió $BH_3$ (1,6 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C. La reacción se desactivó con MeOH. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar 349 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 290.

[1067] Etapa 5: (2*S*,3*S*)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1068] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,3*S*)-3-(2-hidroxietoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (301 mg, 1,04 mmol), $Et_3N$ (207 mg, 2,05 mmol) y 4-DMAP (12,7 mg, 0,100 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TsCl (217 mg, 1,14 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH/DCM) para dar 128 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 444.

[1069] Etapa 6: (2*S*,3*R*)-3-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

[1070] A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(2-(tosiloxi) etoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo(111 mg, 0,250 mmol) en acetonitrilo (4,5 mL) se añadió HCl / 1,4-dioxano (1,5 mL, 4 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío para dar 103 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 344.

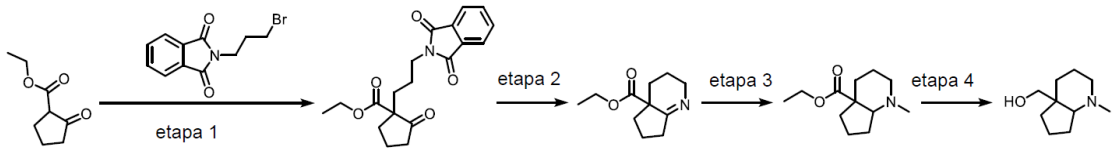
[1071] Etapa 7: (5*S*,8*S*)-4-oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de metilo

[1072] A una solución de (2*S*,3*S*)-3-(2-(tosiloxi) etoxi) pirrolidin-2-carboxilato de metilo (103 mg, 0,300 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió $K_2CO_3$ (227 mg, 1,64 mmol), y se agitó la mezcla a 70 ºC durante 3 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 110 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 172.

[1073] Etapa 8: ((5*S*,8*R*)-4-oxa-1-azabiciclo [3.2.1] octan-8-il)metanol

[1074] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,8*S*)-4-oxa-1-azabiciclo [3.2.1] octan-8-carboxilato de metilo (110 mg, crudo) en THF (3 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,3 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 63,1 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 144. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1075] **Intermediario 95:** (1-metiloctanhidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-*il*)metanol



[1076] Etapa 1: 1-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) propil)-2-oxociclopentan-1-carboxilato de etilo

[1077] A una solución de 2-oxociclopentan-1-carboxilato de etilo (10,0 g, 64,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y DMF (50 mL) se añadió NaH (60 % de la dispersión en aceite mineral, 3,08 g, 76,9 mmol) en 3 porciones a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A continuación, se añadió 2-(3-bromopropil) isoindolin-1,3-diona (18,9 g, 70,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante la noche a 65 °C. La reacción se desactivó con una solución acuosa de /$NH_4Cl$ saturado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (13,5 g) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 344. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,88 - 3,56 (m, 2H), 2,60 - 2,13 (m, 4H), 2,06 - 1,70 (m, 4H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,32 - 1,15 (m, 3H).

[1078] Etapa 2: 2,3,4,5,6,7-hexahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-carboxilato de etilo

[1079] A una solución de 1-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) propil)-2-oxociclopentan-1-carboxilato de etilo (13,5 g, 39,2 mmol) en etanol (200 mL) se añadió hidrato de hidracina (80 %, 7,2 mL) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla 1 hora a 80 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,40 g, crudo) como un sólido incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 196.

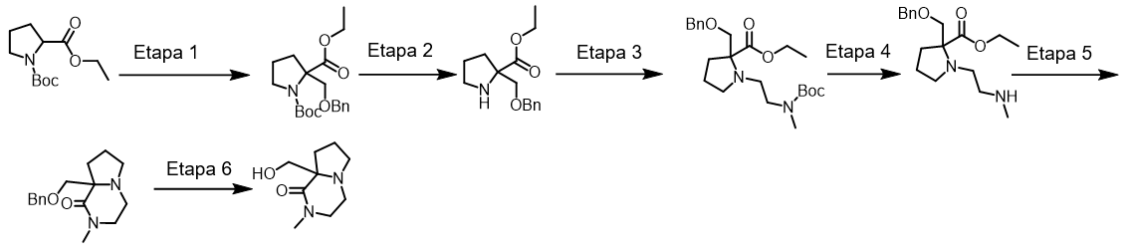
[1080] Etapa 3: 1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-carboxilato de etilo

[1081] A una solución de 2,3,4,5,6,7-hexahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-carboxilato de etilo (4,40 g, 22,4 mmol) y poliformaldehído (3,36 g, 37,3 mmol) en diclorometano (300 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (23,7 g, 112 mmol) a temperatura ambiente en porciones, y se agitó la mezcla durante la noche. La reacción se desactivó con agua a 0 $^o$C y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,50 g) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 212.

[1082] Etapa 4: (1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il) metanol

[1083] A una solución de 1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-carboxilato de etilo (1,50 g, 7,08 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (solución de 2 M en tetrahidrofurano, 7,1 mL) gota a gota a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se recogió y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (600 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 170. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1084] **Intermediario 96:** 8*a*-(hidroxymetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-1(2*H*)-ona




[1085] Etapa 1: 2-((benciloxi)metil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-Butil) 2-etilo

[1086] En nitrógeno, a una solución de pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo (10,0 g, 41,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió LiHMDS (1 M en THF, 100 mL, 100 mmol) a -40 ºC. La solución resultante se agitó a -40 ºC durante 30 min. A continuación, se añadió BOMCl (9,62 g, 61,7 mmol) a -40 ºC. La solución se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se distribuyó entre $NH_4Cl$ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 12 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 364.

[1087] Etapa 2: 2-((benciloxi) metil) pirrolidin-2-carboxilato de etilo

[1088] Una solución de 2-(benciloximetil) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-etilo (5,0 g, 13,8 mmol) en diclorometano (50 mL) y TFA (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 3,4 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 264.

[1089] Etapa 3: 2-((benciloxi)metil)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil) (metil)amino) etil) pirrolidin-2-carboxilato de etilo

[1090] A una solución de 2-(benciloximetil) pirrolidin-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 9,49 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió una solución de N-metil-N-(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (8,2 g, 47,5 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (10 g, 48 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 3,9 g como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ =421.

[1091] Etapa 4: 2-((benciloxi)metil)-1-(2-(metilamino) etil) pirrolidin-2-carboxilato de etilo

[1092] Una solución de 2-(benciloximetil)-1-[2-[*terc*-butoxicarbonil(metil) amino]etil]pirrolidin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,24 mmol) en HCl acuoso (1 M) en solución de EtOAc (1,5 mL) y diclorometano (3 mL) se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar 50 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 321. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

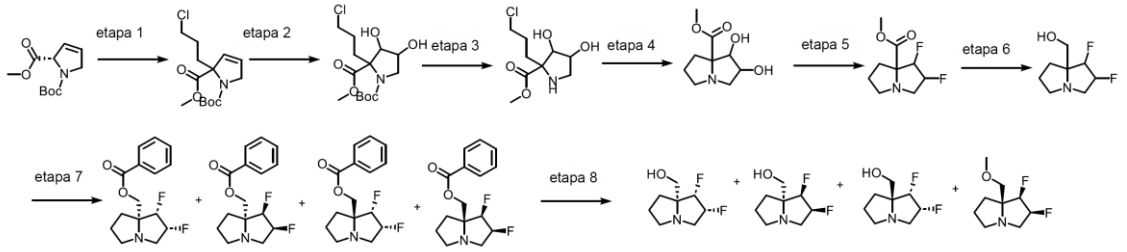
[1093] Etapa 5: 8*a*-((benciloxi)metil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-a] piracin-1(2*H*)-ona

[1094] Una solución de 2-(benciloximetil)-1-[2-(metilamino)etil] pirrolidin-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,12 mmol) y DIPEA (4,02 g, 31,2 mmol) en MeOH se agitó a 25 °C durante 72 horas. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH/DCM) para dar 200 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 275.

[1095] Etapa 6: 8*a*-(hidroximetil)-2-metilhexahidropirrolo[1,2-a] pirazin-1(2*H*)-ona

[1096] En nitrógeno, a una solución de 8a-(benciloximetil)-2-metill-4,6,7,8-tetrahidro-3*H*-pirrolo[1,2-a] pirazin-1-ona (300 mg, 1,09 mmol) en alcohol metílico (5 mL) se añadió Pd/C (10 %, 20,0 mg) a 25 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 250 mg crudo del compuesto del título. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 185. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1097] **Intermediario 97:** (1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol




[1098] Etapa 1: 2-(3-cloropropil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-Butil) 2-metilo

[1099] En nitrógeno, a una solución de (*S*)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (10,8 g, 47,5 mmol) en THF (50 mL) se añadió LiHMDS (95,3 mL, 1 M en THF) gota a gota a -30 ºC, y se agitó la mezcla durante 1 hora -30 ºC. A continuación, se añadió 1-bromo-3-cloropropano (22,4 g, 142 mmol) gota a gota a -30 ºC, y se agitó la mezcla durante 30 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 10,7 g del compuesto del título como jarabe amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 304.

[1100] Etapa 2: 2-(3-cloropropil)-3,4-dihidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1101] Una solución de 2-(3-cloropropil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (10,7 g, 35,2 mmol), NMMO (10,2 g, 88,3 mmol) y $K_2OsO_2(OH)_4$ (1,62 g, 4,40 mmol) en acetona (60 mL) y agua (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-4 % de MeOH/DCM) para dar 10,4 g del compuesto del título como un jarabe marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 338.

[1102] Etapa 3: 2-(3-cloropropil)-3,4-dihidroxipyrrolidin-2-carboxilato de metilo

[1103] Una solución de 2-(3-cloropropil)-3,4-dihidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (10,4 g, 30,7 mmol) y TFA (25 mL) en DCM (75 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío para dar 8,26 g crudo del compuesto del título como un jarabe marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 238.

[1104] Etapa 4: 1,2-dihidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo

[1105] Una solución de 2-(3-cloropropil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (8,26 g, 34,8 mmol) y $K_2CO_3$ (14,2 g, 103 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-70 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 13,0 g (crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 202.

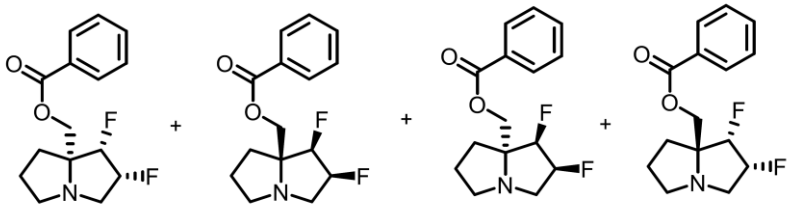
[1106] Etapa 5: 1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il-carboxilato de metilo

[1107] En nitrógeno, una solución de 1,2-dihidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (13,0 g, 64,7 mmol) (crudo) en DAST (65 mL) se agitó durante 2 días a 40 ºC, se desactivó mediante $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió con $CH_3OH$ (30 mL). Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3,91 g crudo del compuesto del título como un jarabe marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 206.

[1108] Etapa 6: (1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol

[1109] En nitrógeno, una solución de 1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (2,65 g, crudo) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (8,1 mL, 2,4 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1,19 g crudo del compuesto del título como un jarabe marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 178.

[1110] Etapa 7: (1,2-fifluorotetrahidro-1*H*-pirrolicpirrolizin-7a(5*H*)-il)benzoato de metilo




isómero 1 isómero 2 isómero 3 isómero 4

[1111] A una solución de (1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol (1,19 g, 6,72 mmol) y $Et_3N$ (1,36 g, 13,5 mmol) en DCM (12 mL) se añadió cloruro de benzoilo (1,42 g, 10,1 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-4 % de MeOH / DCM) para dar la mezcla del producto. La mezcla se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-60 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 633,3

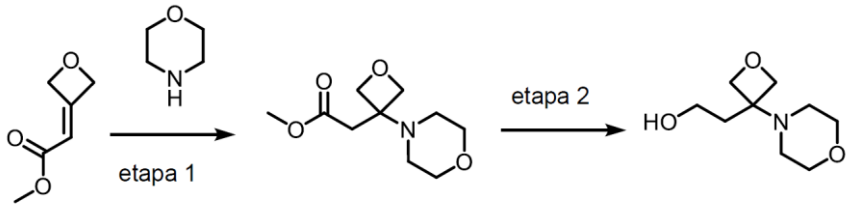
mg de la mezcla del isómero 1 e isómero 2 (pico más rápido) como un jarabe amarillo y 295,1 mg del isómero 3 e isómero 4 (pico más lento) como un jarabe amarillo. El isómero 1 e isómero 2 se separaron mediante HPLC quiral preparativa (condiciones: columna: QUIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: – (0,5 % de $NH_3$-MeOH 2 M) -- –C, fase móvil B: IPA--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente:30 B a 30 B en 15 min; 220/254 nm; $R_{T1}$:8,505; $R_{T2}$:10,259) para dar 229 mg del **isómero 1** como un jarabe incoloro (isómero cis sencillo, configuración completa sin determinar) y 223 mg del **isómero 2** como un jarabe incoloro (isómero cis sencillo, configuración completa sin determinar). El **isómero 3** e **isómero 4** se separaron mediante HPLC quiral preparativa (condiciones: columna: LUX 5 um Cellulose-2, 2,12*25 cm; fase móvil A:–x (0,5 % de $NH_3$-MeOH 2 M) -- H–, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente:5 B a 5 B en 15 min; 220/254 nm; $R_{T1}$:9,533; $R_{T2}$:13,438) para dar 117 mg del **isómero 3** como un jarabe incoloro (isómero trans sencillo, la estructura exacta no está segura) y 108 mg del **isómero 4** como un jarabe incoloro (isómero cis sencillo, la estructura exacta no está segura). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 282.

[1112] Etapa 8: (1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol

[1113] Una solución de (1,2-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) benzoato de metilo (50,3 mg, 0,180 mmol) (isómero 1 de la última etapa) y $LiOH.H_2O$ (45,3 mg, 1,08 mmol) en THF (1 mL) y agua (0,25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 30,6 mg (crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 178.

[1114] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se prepararon otros 3 isómeros.

[1115] **Intermediario 100:** 2-(3-morfolinooxetan-3-il)etan-1-ol




[1116] Etapa 1: 2-(3-morfolinooxetan-3-il)acetato de metilo

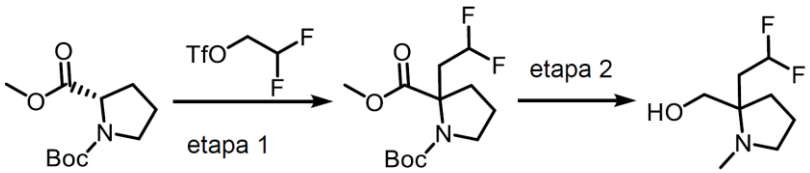
[1117] Una mezcla de 2-(oxetan-3-iliden) acetato de metilo (1,01 g, 7,11 mmol) y morfolina (2,25 g, 25,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó

en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 1,01 g del compuesto del título como un aceite marrón claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 216.

[1118] Etapa 2: 2-(3-morfolinooxetan-3-il)etan-1-ol

[1119] En nitrógeno, a una solución de 2-(3-morfolinooxetan-3-il)acetato de metilo (600 mg, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió $LiAlH_4$ (2 mL, 2,5 M en THF) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó mediante $Na_2SO_4.10H_2O$, y el sólido se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 487 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 188. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1120] **Intermediario 103:** (2-(2,2-difluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol




[1121] Etapa 1: 2-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

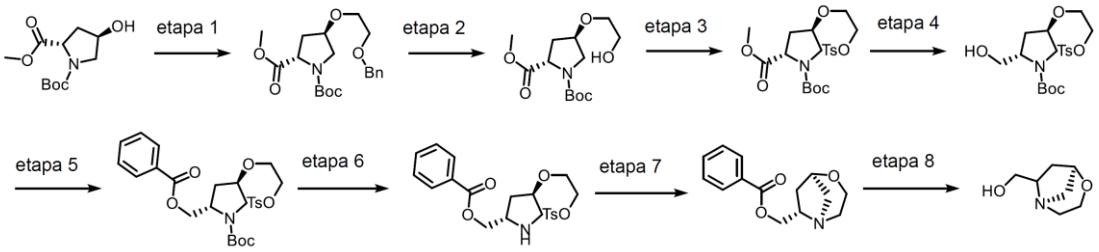
[1122] A una solución de (*S*)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (2,50 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió LiHMDS (1 M en THF, 22 mL) gota a gota a -40 ºC, y se agitó la mezcla durante 1 hora. A continuación, una solución de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (3,50 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió gota a gota a -40 ºC, y se agitó la mezcla durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ saturado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,50 g) como aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 294.

[1123] Etapa 2: (2-(2,2-difluoroetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol

[1124] A una solución de 2-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (1,50 g, 5,11 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió $LiAlH_4$ (389 mg, 10,3 mmol) en porciones a 0 ºC, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 60 ºC. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y

se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (700 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 180.

[1125] **Intermediario 104:** ((1*R*,5*S*)-4-oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-7-il)metanol




[1126] Etapa 1: (2*S*,4*R*)-4-(2-(benciloxi)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*ter*-butil) 2-metilo

[1127] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (20,0 g, 81,6 mmol) en DMF (200 mL) se añadió NaI (1,22 g, 8,16 mmol) y NaH (3,92 g, 98,0 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 ºC durante 20 min. A continuación, se añadió ((2-bromoetoxi)metil)benceno (19,2 g, 89,4 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó mediante $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 % -50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 12,8 g del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 280.

[1128] Etapa 2: (2*S*,4*R*)-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1129] En hidrógeno (1 atm), una suspensión de Pd/C (1,68 g, 10 %) y (2*S*,4*R*)-4-(2-(benciloxi)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (6,70 g, 17,7 mmol) en MeOH (700 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar 4,89 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-100+H]^+$ = 190.

[1130] Etapa 3: (2*S*,4*R*)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1131] A una solución de (2*S*,4*R*)-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (5,01 g, 17,3 mmol), DIPEA (2,46 g, 19,0 mmol) y 4-DMAP (211

mg, 1,73 mmol) en DCM (55 mL) se añadió TsCl (3,64 g, 19,0 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se distribuyó entre agua y DCM. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 4,76 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-100+H]^+$ = 344.

[1132] Etapa 4: (2*S*,4*R*)-2-(hidroximetil)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*c-butilo

[1133] En nitrógeno, una solución de (2*S*,4*R*)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (9,46 g, 21,3 mmol) en THF (100 mL) se añadió $LiAlH_4$ (8,54 mL, 2,5 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La solución se desactivó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ a 0 °C y se filtró. El disolvente se concentró a vacío para dar 7,50 g (crudo) del compuesto del título como un aceite crudo amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-100+H]^+$ = 316.

[1134] Etapa 5: (2*S*,4*R*)-2-((benzoiloxi)metil)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de t*erc*-butilo

[1135] A una solución de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,50 g, 18,1 mmol) y $Et_3N$ (48 g, 54,2 mmol) en DCM (80 mL) se añadió cloruro de benzoilo (3,82 g, 27,2 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-60 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 5,84 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-100+H]^+$ = 420.

[1136] Etapa 6: ((2*S*,4*R)*-4-(2-(Tosiloxi)etoxi)pirrolidin-2-il)benzoato de metilo

[1137] Una solución de (2*S*,4*R*)-2-((benzoiloxi)metil)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,70 g, 12,9 mmol) en DCM (80 mL) y TFA (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se concentró a vacío para dar 9,40 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 420.

[1138] Etapa 7: ((1*R*,5*R*,7*S*)-4-Oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-7-il)benzoato de metilo

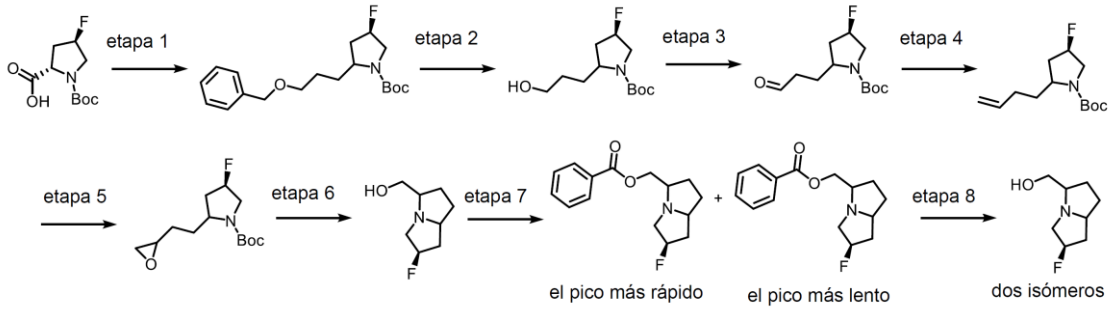
[1139] A una solución de ((2*S*,4*R)*-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-2-il) benzoato de metilo (9,40 g, 22,4 mmol) en DMA (285 mL) se añadió $K_2CO_3$ (21,7 g, 157 mmol). La solución se agitó a 40 ºC durante la noche. Después de filtrado, la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del

disolvente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 1,80 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 248.

[1140] Etapa 8: ((1*R*,5*S*)-4-oxa-1-azabiciclo[3.2.1]octan-7-il)metanol

[1141] En nitrógeno, a una solución de ((1*R*,5*R*,7*S*)-4-Oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octan-7-il)benzoato de metilo (500 mg, 2,02 mmol) en THF (5,5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (3,04 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ a 0 ºC y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 188 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 144. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1142] **Intermediario 105:** ((6*R*)-6-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il) metanol




[1143] Etapa 1: (4*R*)-2-(3-(benciloxi) propil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1144] En nitrógeno, a una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (1,53 g, 6,56 mmol), (Ir[dF(CF3) ppy]2(dtbpy)) PF6 (89,0 mg, 0,0900 mmol), 4,4-dOMe-bpy (94,0 mg, 0,430 mmol), $NiCl_2$-glyme (96,1 mg, 0,431 mmol) y $K_2CO_3$ (1,19 g, 8,70 mmol) en ACN (2,5 mL) se añadió ((3-bromopropoxi) metil) benceno (1,00 g, 4,36 mmol) y $H_2O$ (1,58 mL) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente con irradiación bajo luz LED azul. Después de la filtración, el filtrado se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 525 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-100+H]^+$ = 238.

[1145] Etapa 2: (4*R*)-4-fluoro-2-(3-hidroxipropyi) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1146] En nitrógeno (1 atm), a una solución de (4*R*)-2-(3-(benciloxi) propi)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,60 g, 7,71 mmol) en MeOH (25 mL) se añadió Pd / C (801 mg, 10 %) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó

durante la noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío para dar 2,01 g (crudo) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 248.

[1147] Etapa 3: (4*R*)-4-fluoro-2-(3-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1148] A una solución de (4*R*)-4-fluoro-2-(3-hidroxipropil) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,62 mmol) en DCM (10 mL) se añadió Dess-Martin (1,03 g, 2,43 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la filtración, el filtrado se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 % - 30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 132 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 246.

[1149] Etapa 4: (4*R*)-2-(but-3-en-1-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1150] En nitrógeno, a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,71 g, 7,60 mmol) en THF (15 mL) se añadió *t*-BuOK (9,53 mL, 1 M en THF) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación, se añadió (4*R*)-4-fluoro-2-(3-oxopropil) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (934 mg, 3,81 mmol) en THF (8 mL) a 0 ºC. La solución mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 792 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 244.

[1151] Etapa 5: (4*R*)-4-fluoro-2-(2-(oxiran-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1152] A una solución de (4*R*)-2-(but-3-en-1-il)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (792 mg, 3,26 mmol) en DCM (9 mL), se añadió m-CPBA (959 mg, 5,54 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 781 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M-56+H]^+$ = 204.

[1153] Etapa 6: ((6*R*)-6-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il) metanol

[1154] Una solución de (4*R*)-4-fluoro-2-(2-(oxiran-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,93 mmol) en TFA (1,5 mL) y DCM (6 mL) se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a vacío para dar 568 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 160.

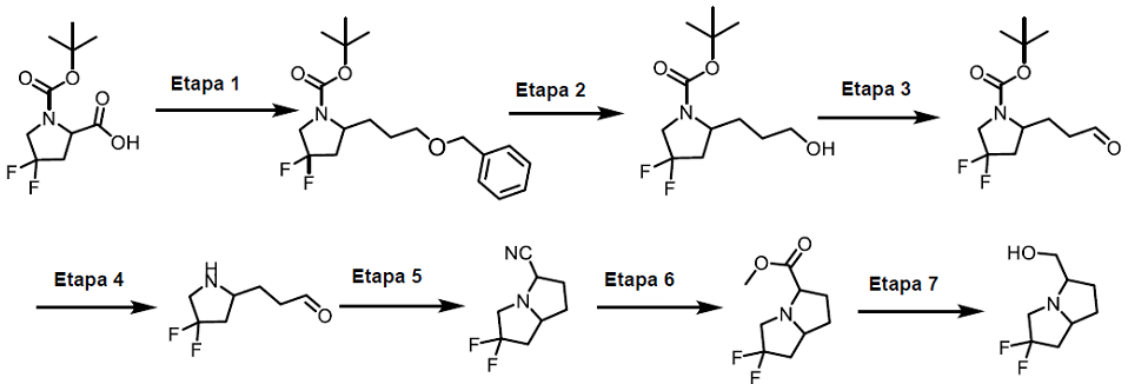
[1155] Etapa 7: ((6*R*)-6-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)benzoato de metilo

[1156] A una solución de ((6*R*)-6-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metanol (200 mg, 1,26 mmol) y $Et_3N$ (381 mg, 3,77 mmol) en DCM (3 mL) se añadió BzCl (213 mg, 1,51 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 35,2 mg del pico más rápido y 49,3 mg del pico más lento como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 264.

[1157] Etapa 8: ((6*R*)-6-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metanol

[1158] En nitrógeno, a una solución de ((6*R*)-6-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)benzoato de metilo (35,1 mg, 0,130 mmol) (el pico más rápido de la última etapa) en THF (1,5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (0,2 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se desactivó mediante $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró. El disolvente se eliminó mediante soplado con nitrógeno para dar 27,1 mg (crudo) del compuesto del título en forma de aceite crudo amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 160. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1159] **Intermediario 106:** (6,6-difluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il) metanol




[1160] Etapa 1: 2-(3-(benciloxi)propil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1161] En nitrógeno, una solución de ácido (2S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxílico (164 mg, 0,65 mmol), $NiCl_2$-glyme (9,59 mg, 0,04 mmol), 4,4-dOMe-bpy (9,44 mg, 0,04 mmol), ((3-bromopropoxi) metil) benceno (0,08 mL, 0,44 mmol), (Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy))PF6 (8,83 mg, 0,01 mmol), $K_2CO_3$ (120 mg, 0,87 mmol), agua (0,16 mL, 8,73 mmol) y acetonitrilo (5 mL) se agitó durante 48 h bajo irradiación con 34 W de LED azul. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 23 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 356.

[1162] Etapa 2: 4,4-difluoro-2-(3-hidroxipropil) pirrolidin-1--carboxilato de *terc*-butilo

[1163] En hidrógeno (1 atm), a una solución de 2-(3-benciloxipropil)-4,4-difluoro-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,9 g, 5,35 mmol) en metanol (10 mL) se añadió 10 % de Pd/C (200 mg) a 25 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 1,09 g del producto crudo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$=266.

[1164] Etapa 3: 4,4-difluoro-2-(3-oxopropil) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1165] A una solución de DMSO (2,12 g, 27,2 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 11,3 mL, 22,6 mmol) a -78 °C. Después de la agitación durante 10 min, el 4,4-difluoro-2-(3-hidroxipropil) pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 4,52 mmol) disuelto $CH_2Cl_2$ (5 mL) se añadió, y se agitó la mezcla a -78 °C durante 45 min. A continuación, se añadió $Et_3N$ (4,58 g, 45,2 mmol) gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 15 min y a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 0,83 g del producto crudo como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ =264.

[1166] Etapa 4: 3-(4,4-difluoropirrolidin-2-il)propanal

[1167] En nitrógeno, a una solución de 4,4-difluoro-2-(3-oxopropil) pirrolidin-1-carboxilato de *ter*c-butilo (100 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió TMSI (380 mg, 1,9 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo 53 mg se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$=164.

[1168] Etapa 5: 6,6-difluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-carbonitrilo

[1169] A una solución de 3-(4,4-difluoropirrolidin-2-il)propanal (100 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (2 mL), se añadió TMSCN (303 mg, 3,06 mmol) a 0˚C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío para dar 91 mg del compuesto del título (crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$=173. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

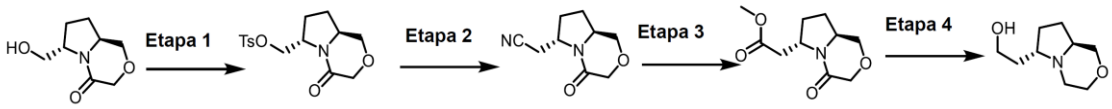
[1170] Etapa 6: 6,6-difluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-carboxilato de metilo

[1171] Una solución de 6,6-difluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-carbonitrilo (150 mg, 0,87 mmol) en solución de ácido clorhídrico (2 mL) y metanol (2 mL) se agitó a 40 ºC durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar 129 mg del producto crudo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 206.

[1172] Etapa 7: (6,6-difluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il) metanol

[1173] En nitrógeno, a una solución de 6,6-difluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-carboxilato de metilo (50,0 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió $LiAlH_4$ (0,32 mL, 1,5 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 30 mg del producto crudo como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 178. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1174] **Intermediario 107**: 2-((6*S*,*8aS*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)etan-1-ol




[1175] Etapa 1: ((6*S*,8*aS*)-4-oxohexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metil 4-metilbencenosulfonato

[1176] A una solución de *rac*-(6*S*,8*aS*)-6-(hidroximetil)-6,7,8,8a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona (500 mg, 2,92 mmol), $Et_3N$ (886 mg, 8,76 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió TsCl (835 mg, 4,38 mmol) y DMAP (17,8 mg, 0,15 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 650 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ =326.

[1177] Etapa 2: 2-((6*S*,8*aS*)-4-oxohexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)acetonitrilo

[1178] A una solución de [*rac*-(6S,8aS)-4-oxo-6,7,8,8a-tetrahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-i]metil 4-metilbencenosulfonato (50,0 mg, 0,15 mmol), TBAF (161 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió TMSCN (91 mg, 0,92 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 80 ˚C durante 6 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. Después de

la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 20 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$=181.

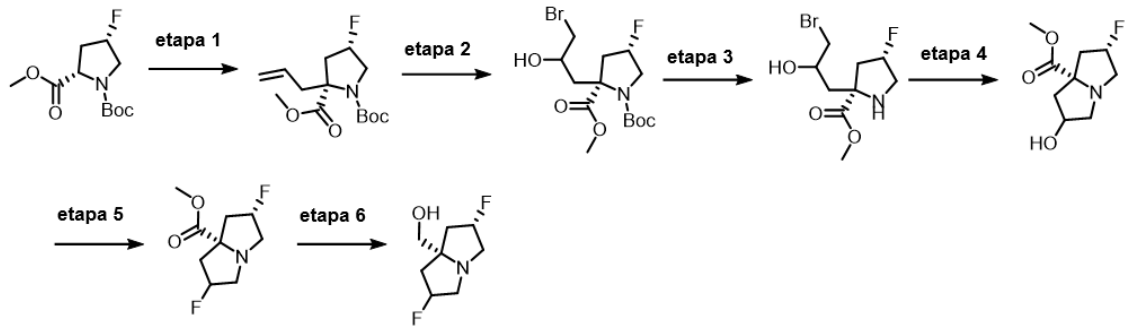
[1179] Etapa 3: 2-((6*S*,8*aS*)-4-oxohexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo

[1180] Una solución de 2-[rac-(6*S*,8*aS*)-4-oxohexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il]acetonitrilo (50 mg, 0,3 mmol) en metanol (1 mL) y solución de ácido clorhídrico (1 mL) se agitó a 40 grados C durante 72 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar 40 mg del compuesto del título como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ =214.

[1181] Etapa 4: 2-((6*S*,*8aS*)-hexahydro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)etan-1-ol

[1182] En nitrógeno, a una solución de 2-[rac(6*S*,8*aS*)-4-oxohexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il]acetato de metilo (100 mg, 0,47 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,5 M en THF, 0,46 mL) at 0 ºC. La solución resultante se agitó a 60 ºC durante 1 h. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$ y filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar 60 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$=172. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1183] **Intermediario 108:** ((2*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol




[1184] Etapa 1: (2*S*,4*S*)-2-alil-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1185] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (5,00 g, 20,2 mmol) en tetrahidrofurano (45,0 mL) se añadió LHMDS (40,5 mL, 1 M en THF) a -78 ºC, y se agitó la mezcla durante 1 hora -50 ºC. A continuación, se añadió el bromuro de alilo (4,90 g, 40,5 mmol) y se agitó la mezcla a -50 °C. La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se desactivó mediante $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-25 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 5,30 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 288.

[1186] Etapa 2: (2*S*,4*R*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1187] A una solución de (2*S*,4*S*)-2-alil-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (4,07 g, 14,2 mmol) en DMSO (30 mL) y agua (10 mL) se añadió NBS (5,83 g, 32,9 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-75 % de ACN en agua (0,1 % de TFA)) para dar 1,29 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ =384.

[1188] Etapa 3: (2*S*,4*R*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo

[1189] Una solución de (2*S*,4*S*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropill)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (730 mg, 1,90 mmol) en DCM (10 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se concentró al vacío para dar 1,11 g (crudo) del compuesto del título como un aceite rojo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 284.

[1190] Etapa 4: (2*S*,7a*S*)-2-fluoro-6-hidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo

[1191] A una solución de (2*S*,4*S*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,11 g, 3,89 mmol)] en ACN (5 mL) se añadió $K_2CO_3$ (2,69 g, 19,5 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-8 % de MeOH / DCM) para dar 307 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 204.

[1192] Etapa 5: (2*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo

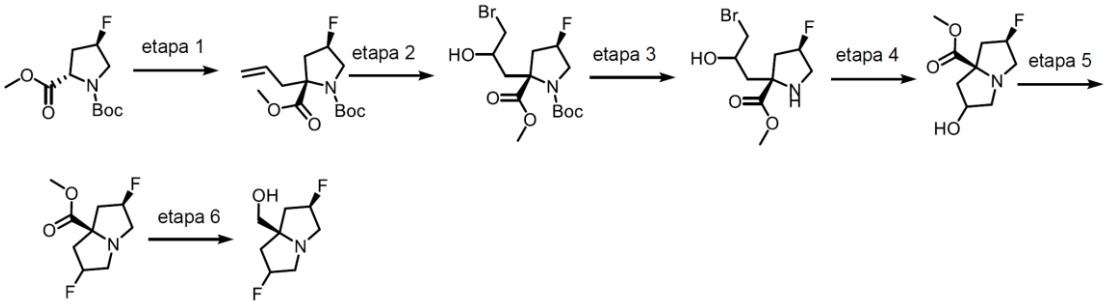
[1193] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,7a*S*)-2-fluoro-6-hidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (307 mg, 1,51 mmol)] en DCM (6 mL) se añadió DAST (365 mg, 2,27 mmol) a -20 ºC. La solución se agitó a -20 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con $NaHCO_3$ acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

(gradiente: 0 %-10 % de MeOH / DCM) para dar 165 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 206.

[1194] Etapa 6: ((2*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol

[1195] En nitrógeno, a una solución de (2*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (165 mg, 0,800 mmol) en THF (5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (0,32 mL, 2,5 M en THF) 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 70,1 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 178. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1196] **Intermediario 109:** ((2*R*,7a*S*)-2,6-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol




[1197] Etapa 1: (2*R*,4*R*)-2-alil-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1198] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato 1-(*terc*-butil) 2-metilo (10,0 g, 40,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió LHMDS (80,8 mL, 1 M en THF) a -30 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -30 °C. A continuación, se añadió 3-bromoprop-1-eno (7,0 mL, 80,8 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con solución saturada de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-60 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (5,27 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 288.

[1199] Etapa 2: (2*R*,4*R*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1200] A una solución de (2*R*,4*R*)-2-alil-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (5,27 g, 18,3 mmol) en dimetilsulfóxido (21 mL) y agua (6 mL) se añadió NBS (6,53 g, 36,7 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. El crudo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (1,46g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 384.

[1201] Etapa 3: (2*R*,4*R*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo

[1202] Una solución de (2*R*,4*R*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato 1-(*terc*-butil) 2-metilo (1,46 g, 3,8 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,5 mL) y diclorometano (7,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,88 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 284.

[1203] Etapa 4: (2*R*,7a*R*)-2-fluoro-6-hidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo

[1204] Una solución de (2*S*,4*R*)-2-(3-bromo-2-hidroxipropil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,88 g, 6,62 mmol) y $K_2CO_3$ (4,56 g, 33,1 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-10 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (673 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 204.

[1205] Etapa 5: (2*R*,7a*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo

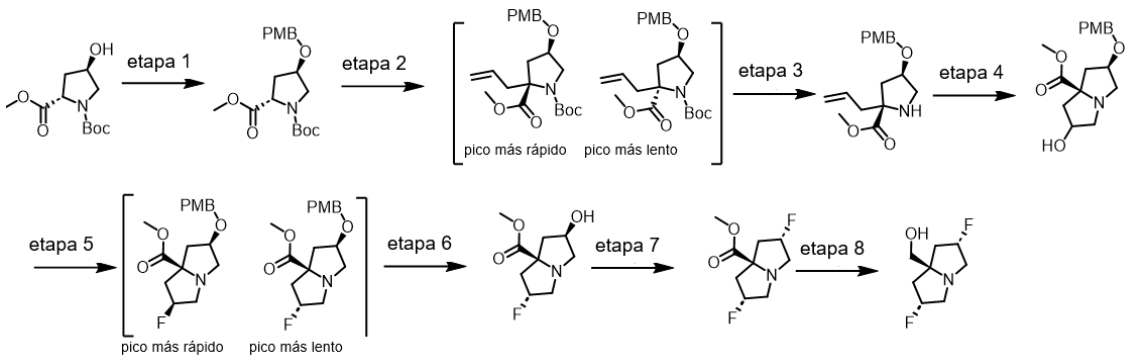
[1206] A una solución de (2*R*,7a*R*)-2-fluoro-6-hidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (600 mg, 2,95 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió DAST (950 mg, 5,91 mmol) a -20 $^oC$ y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con MeOH. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-2 % de MeOH en DCM (0,1 % de 7 M de $NH_3$/MeOH)) para dar el compuesto del título (120 mg) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 206.

[1207] Etapa 6: ((2*R*,7a*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol

[1208] En nitrógeno, a una solución de (2*R*,7a*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (90,0 mg, 0,440 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió $LiAlH_4$ (0,18 mL, 2,5 M en THF) a 0 $^oC$. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadieron 200 mg de $Na_2SO_4.10H_2O$, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del

título (80 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 178. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

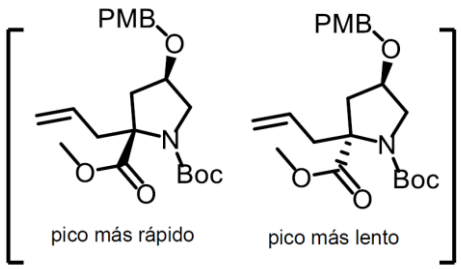
[1209] **Intermediario 110:** ((2*R*,6*S*,7a*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol




[1210] Etapa 1: (2*S*,4*R*)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo

[1211] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (20 g, 81,6 mmol) se añadió NaH (3,92 g, 98,0 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 ˚C. Se añadió PMBCl (14,1 g, 89,8 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$. La solución resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (11,0 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 366.

[1212] Etapa 2: (2*S*,4*R*)-2-alil-4-((4-metoxibencil)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo




[1213] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,4*R*)-4-((4-metoxibencill) oxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (18 g, 49,3 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió LHMDS (98,6 mL, 1 M en THF) a -78 ºC. La solución resultante se agitó

durante 1 hora a -78 °C. A continuación, se añadió 3-bromoprop-1-eno (11,8 g, 98,6 mmol), y se agitó la mezcla -78 ºC durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 18,4g de una mezcla de isómeros como un aceite amarillo. Los isómeros se separaron mediante Prep Quiral-SFC con las siguientes condiciones: (columna: fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: IPA; caudal: 100 mL/min; gradiente: isocrático 10 % de B; temperatura de la columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; $R_{T1}$(min): 4,37; $R_{T2}$(min): 5,73) para dar el pico más rápido (12,6 g) y el pico más lento (6,06 g) como un aceite amarillo (LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 406$).

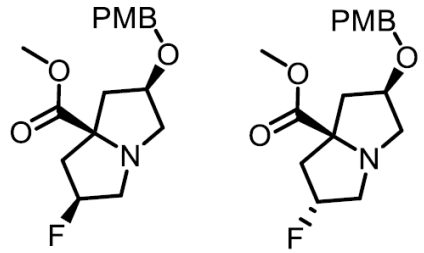
[1214] Etapa 3: (2*R*,4*R*)-2-alil-4-((4-metoxibencil)oxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

[1215] En nitrógeno, a una solución de (2*S*,4*R*)-2-alil-4-((4-metoxibenci) oxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (12,0 g, 29,6 mmol, el pico más rápido de la última etapa) y 2,6-di-*terc*-butilpiridina (13,3 mL, 59,3 mmol) en diclorometano (120 mL) se añadió TMSOTf (13,2 g, 59,3 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-60 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (5,1 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 306$.

[1216] Etapa 4: (6*R*,7a*R*)-2-hidroxi-6-((4-metoxibencil) oxi) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo

[1217] Una solución de (2*R*,4*R*)-2-alil-4-((4-metoxibencil)oxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (3,5 g, 11,5 mmol), TFA (1,44 g, 12,6 mmol) y NBS (2,45 mg, 13,7 mmol) en acetona (28 mL) y agua (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió $K_2CO_3$ (1,58 mg, 11,4 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-25 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (1,99 g) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 322$.

[1218] Etapa 5: (2*R*,6*R*,7a*S*)-2-fluoro-6-((4-metoxibencil) oxi) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo




[1219] En nitrógeno, a una solución de (6*R*,7a*R*)-2-hidroxi-6-((4-metoxibencil) oxi) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (1,99 g, 6,19 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió DAST (1,50 g, 9,29 mmol) a -40 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con MeOH. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-25 % de ACN en agua (0,05 % $NH_4HCO_3$)) para dar el pico más rápido (253 mg) y el pico más lento (425 mg) como un aceite amarillo (LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 324.

[1220] Etapa 6: (2*R*,6*R*,7a*S*)-2-fluoro-6-hidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo

[1221] Una solución (2*R*,6*R*,7a*S*)-2-fluoro-6-((4-metoxibencil) oxi) tetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (420 mg, 1,30 mmol, el pico más lento de la última etapa) en diclorometano (1 mL) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-4 % de MeOH en DCM (0,1 % de 7 M de $NH_3$/MeOH)) para dar el compuesto del título (182 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 204.

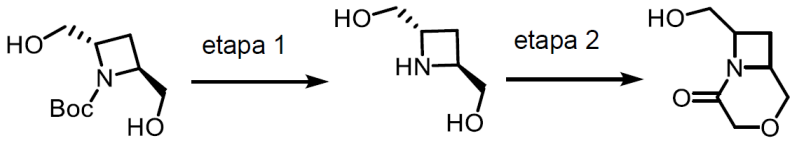
[1222] Etapa 7: (2*R*,6*S*,7a*s*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilto de metilo

[1223] En nitrógeno, a una solución de (2*R*,6*R*,7a*S*)-2-fluoro-6-hidroxitetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (182 mg, 0,900 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió DAST (288 mg, 1,79 mmol) a -30 ºC. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con MeOH. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-2 % MeOH en DCM (0,1 % de $NH_3$-MeOH)) para dar el compuesto del título (61 mg) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 206.

[1224] Etapa 8: ((2*R*,6*S*,7a*S*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-i)metanol

[1225] En nitrógeno, a una solución de (2*R*,6*S*,7a*s*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-carboxilato de metilo (60 mg, 0,292 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió $LiAlH_4$ (0,12 mL, 2,4 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió $Na_2SO_4.10H_2O$, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (65 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 178. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1226] Intermediario 111: 8-(hidroximetil)-4-oxa-1-azabiciclo [4.2.0] octan-2-ona (mezcla en trans)




mezcla trans

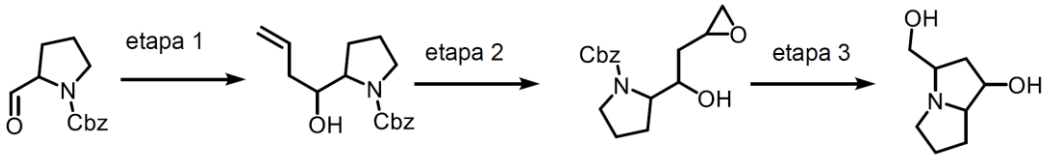
[1227] Etapa 1: ((2*S*,4*S*)-acetidin-2,4-diil) dimetanol

[1228] En nitrógeno, una solución de rac-(2*S*,4*S*)-2,4-bis(hidroximetil)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 3,22 mmol) en DCM (3,2 mL) se añadió TFA (0,8 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a vacío para dar 1,20 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 118.

[1229] Etapa 2: 8-(hidroximetil)-4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-2-ona

[1230] A una solución de ((2*S*,4*S*)-acetidin-2,4-diil) dimetanol (1,20 g, 10,2 mmol) en i-PrOH (60 mL) se añadió TMSOK (9,81 g, 76,4 mmol) y cloruro de cloroacetilo (3,17 mL, 39,84 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH / DCM) para dar 210 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 158.

[1231] **Intermediario 112:** 3-(hidroximetil) hexahidro-1*H*-pirrolizin-1-ol




[1232] Etapa 1: 2-(1-hidroxibut-3-en-1-il) pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[1233] En nitrógeno, una solución de 2-formilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo (6,50 g, 27,9 mmol) en THF (65 mL) se añadió bromuro de alilmagnesio (44,7 mL, 1 M en $Et_2O$) a 0 ºC, y se agitó la mezcla 3 h a 0 ºC. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 4,20 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 276.

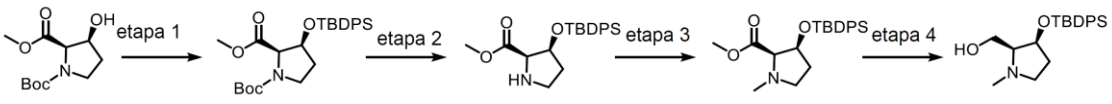
[1234] Etapa 2: 2-(1-Hidroxi-2-(oxiran-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

[1235] A una solución de 2-(1-hidroxibut-3-en-1-il) pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,11 g, 14,9 mmol) en DCM (50 mL) se añadió m-CPBA (4,4 g, 25,43 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se desactivó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-35 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 2,60 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 292.

[1236] Etapa 3: 3-(hidroximetil) hexahidro-1*H*-pirrolizin-1-ol

[1237] En hidrógeno (1 atm), a una solución de 2-(1-hidroxi-2-(oxiran-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2,60 g, 8,92 mmol) en MeOH (25 mL) se añadió Pd / C (780 mg, 10 %), y se agitó la mezcla 3 h a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío para dar 1,41 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 158. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1238] **Intermediario 113:** ((2*S*,3*S*)-3-((*ter*c-butildifenilsilil) oxi)-1-metilpirrolidin-2-il) metanol




[1239] Etapa 1: (2*R*,3*S*)-3-((*ter*c-butildifenilsilil)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*ter*c-butil) 2-metil

[1240] A una solución de (2*R*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (2,10 g, 8,56 mmol) e imidazol (1,75 g, 25,7 mmol) en N, N-dimetilacetamida (20 mL) se añadió TBDPSCl (4,71g, 17,1 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Algún material de partida

restó. A continuación, el imidazol adicional (1,75g, 25,7 mmol) y TBDPSCl (4,71 g, 17,1 mmol) se añadió, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de DCM/ éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,74) como un aceite rosa. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 484.

[1241] Etapa 2: (2*R*,3*S*)-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) pirrolidin-2-carboxilato de metilo

[1242] Una solución de (2*R*,3*S*)-3-((*terc*-butildifenilsilil) oxi) pirrolidine-1,2-dicarboxilato de 1-(*ter*c-butil) 2-metilo (2,74 g, 5,67 mmol) en diclorometano (15 mL) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con solución de $NaHCO_3$ acuoso. La solución resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (2,39 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 384.

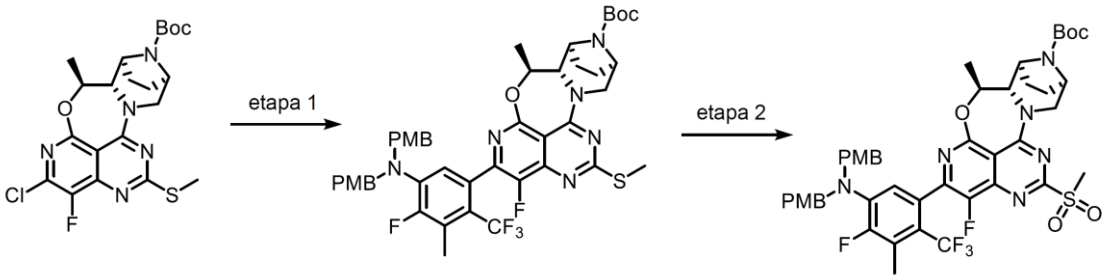
[1243] Etapa 3: (2*R*,3*S*)-3-((*ter*c-butildifenilsilil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo

[1244] Una solución de (2*R*,3*S*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (2,39 g, 6,23 mmol), paraformaldehído (935 mg, 31,2 mmol) y AcOH (374 mg, 6,23 mmol) en metanol (21 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (1,57 g, 24,9 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con agua; se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (2,71 g, crudo) como un aceite blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 398.

[1245] Etapa 4: ((2*S*,3*S*)-3-((*ter*c-butildifenilsilil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol

[1246] Una solución de (2*R*,3*S*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (900 mg, 2,26 mmol), $KBH_4$ (733 mg, 13,5 mmol) y $ZnCl_2$ (924 mg, 6,79 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de TFA)) para dar el compuesto del título (515 mg) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 370.

[1247] **Intermediario 114:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1248] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

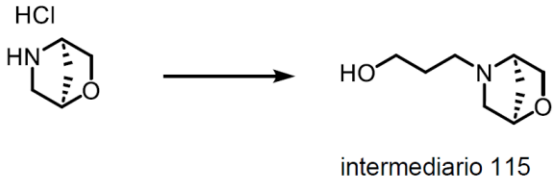
[1249] En nitrógeno, a una solución de ácido (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto [1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (701 mg, 1,45 mmol) y (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (1,73 g, 3,63 mmol) en THF (9 mL) se añadió cataCXium A Pd $G_3$ (317 mg, 0,440 mmol) y $K_3PO_4$ (1,8 mL, 1,5 M en $H_2O$) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 941 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 879.

[1250] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

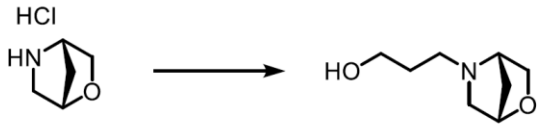
[1251] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (910 mg, 1,04 mmol) en DCM (10 mL) se añadió m-CPBA (537 mg, 3,11 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con solución de $NaHCO_3$ y se extrajo

con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-51 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 378 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 911.

[1252] **Intermediarios 115 y 116:** 3-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propan-1-ol y (3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1] heptan-5-il) propan-1-ol)




intermediario 115

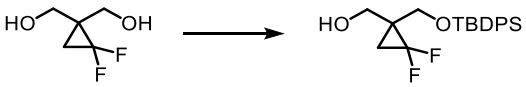



intermediario 116

[1253] En nitrógeno, una solución de (1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano clorhidrato (100 mg, 0,740 mmol), 3-yodopropan-1-ol (276 mg, 1,48 mmol) y $K_2CO_3$ (287 mg, 2,08 mmol) en ACN (1,5 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna SCX-2 (resina de intercambio iónica) para dar 15 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 158.

[1254] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se preparó (3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo [2.2.1] heptan-5-il) propan-1-ol).

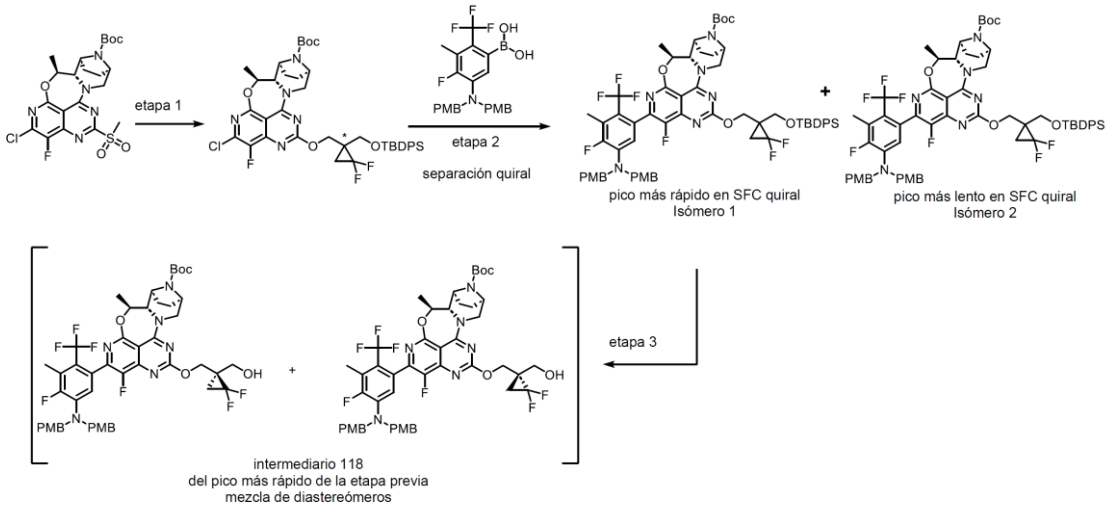
[1255] **Intermediario 117:** (1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metanol




[1256] A una solución de (2,2-difluorociclopropan-1,1-diil)dimetanol (200 mg, 1,45 mmol) e imidazol (197 mg, 2,90 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió TBDPSCl (398 mg, 1,45 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de

petróleo) para dar el compuesto del título (320 mg) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 377.

[1257] **Intermediario 118:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((2,2-difluoro-1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)




[1258] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1259] A una solución de (1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metanol (800 mg, 2,12 mmol, intermediario 117) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 424 mg, 10,6 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (546 mg, 1,06 mmol) se añadió, y se agitó la mezcla 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (566 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 811.

[1260] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)

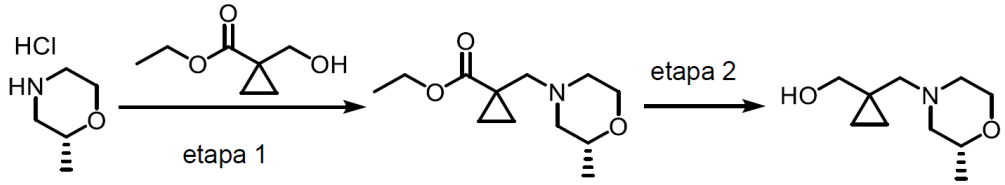
[1261] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 2,10 mmol), ácido (5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (3,01 g, 6,30 mmol), $K_3PO_4$ (1,5 M de solución acuosa, 7 mL, 10,5 mmol) y cataCXium A Pd G3 (320 mg, 0,440 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) agitada durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar una mezcla de isómeros (2,40 g) como un sólido amarillo. Los dos diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna: (S, S)-Whelk-O 1 5µm Kromasil 3*25 cm, 5 µm; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: IPA(0,1 % de 2 M de $NH_3$-MEOH); caudal: 100 mL/min; gradiente: isocrático 50 % de B; temperatura de la columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT1 (min): 5,53; RT2 (min): 6,6; disolvente de muestra: ACN; volumen de inyección: 1,9 mL; cantidad de corridas: 7) para dar el **isómero 1** (1,10 g, el pico más rápido) y el **isómero 2** (1,04 g, el pico más lento) como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1208.

[1262] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((2,2-difluoro-1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)

[1263] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,10 g, 0,911 mmol, **isómero 1 de la última etapa**) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió TBAF (solución de 1 M en tetrahidrofurano, 3 mL, 3,00 mmol), y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato

de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (810 mg, intermediario 118) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 969. Parece que la isomerización tuvo lugar en la etapa de desprotección con TBDPS para dar una mezcla de diastereómeros del compuesto del título con respecto al centro estereogénico del resto difluorociclopropilo. Esta mezcla se usó tal cual en las siguientes etapas.

[1264] **Intermediario 119:** (*R*)-(1-((2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metanol



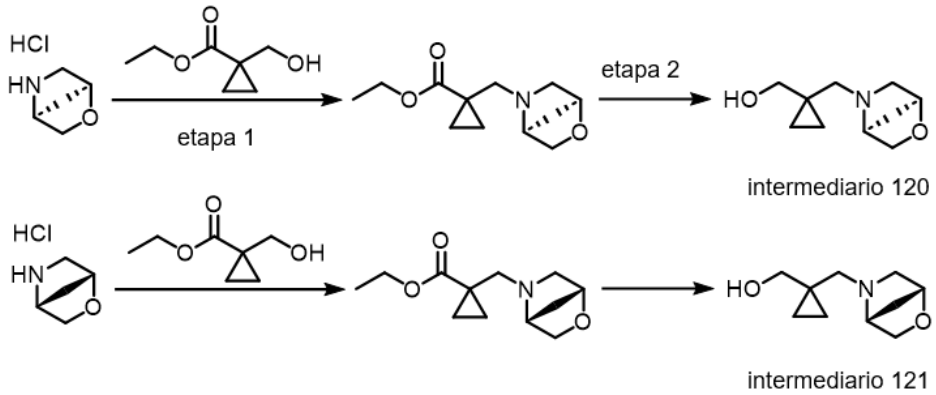

[1265] Etapa 1: (*R*)-1-((2-metilmorfolino)metil)ciclopropan-1-carboxilato de etilo

[1266] En nitrógeno, a una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato de etilo (500 mg, 3,47 mmol) y DIPEA (1,84 mL, 10,4 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió $Tf_2O$ (1,2 mL, 6,94 mmol) gota a gota a -10 °C, y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, una solución de (*R*)-2-metilmorfolina en diclorometano (5 mL) (clorhidrato de (*R*)-2-metilmorfolina previamente tratada (477 mg, 3,47 mmol) con DIPEA (1,23 mL, 6,94 mmol)) se añadió a -10 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,90 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 228.

[1267] Etapa 2: (*R*)-(1-((2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metanol

[1268] A una solución de (*R*)-1-((2-metilmorfolino)metil)ciclopropano-1-carboxilato (1,90 g, crudo) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (600 mg, 15,8 mmol) en porciones 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,00 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 186. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1269] **Intermediarios 120 y 121:** (1-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metanol y (1-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metanol




[1270] Etapa 1: 1-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

[1271] En nitrógeno, a una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carboxilato de *ter*c-butilo (500 mg, 3,47 mmol) y DIPEA (1,84 mL, 10,4 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió $Tf_2O$ (1,2 mL, 6,94 mmol) gota a gota a -10 °C, y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A continuación, la solución de (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano en diclorometano (5 mL) (clorhidrato de (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (490 mg, 3,47 mmol) previamente tratado con DIPEA (1,23 mL, 6,94 mmol)) se añadió a -10 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,50 g, crudo) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 226.

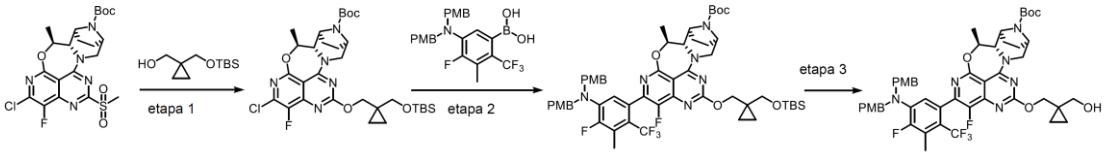
[1272] Análogo al procedimiento como se describió anteriormente, el enantiómero (1,30 g, crudo) se preparó de clorhidrato de (1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (490 mg, 3,47 mmol) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 226.

[1273] Etapa 2: (1-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropil)metanol

[1274] A una solución de 1-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato de etilo (1,50 g, crudo) en THF (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (505 mg, 13,3 mmol) en porciones a 0 °C, y se agitó la mezcla 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,50 g, crudo, intermediario 120) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 184.

[1275] Análogo al procedimiento como se describió anteriormente, el otro isómero intermediario 121 (2,40 g, crudo) se preparó de 1-(((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)ciclopropan-1-carboxilato de etilo (1,30 g, crudo) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 184.

[1276] **Intermediario 122:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1277] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1278] A una solución de (1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metanol (842 mg, 3,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 390 mg, 9,75 mmol) a 0 °C en 3 porciones, y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 1,95 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (800 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 650.

[1279] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

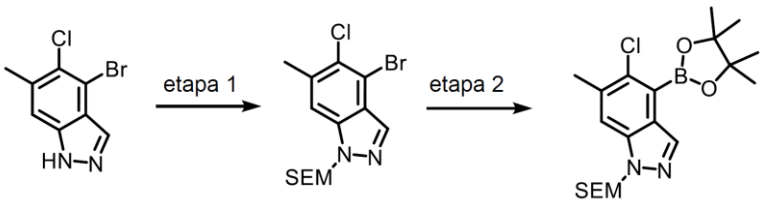
[1280] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 1,23 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (1,17 g, 2,45 mmol), $K_3PO_4$ (1,5 M en $H_2O$,

4 mL, 6,00 mmol) y cataCXium A Pd G3 (179 mg, 0,246 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agitó durante 3 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (1,20 g) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1047.

[1281] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahdro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *ter*c-butilo

[1282] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *ter*c-butilo (1,20 g, 1,15 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió TBAF (solución 1 M en tetrahidrofurano, 2,3 mL) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (1,00 g) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 933. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 6,78 – 6,46 (m, 1H), 5,15 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,71 – 4,48 (m, 2H), 4,48 – 4,20 (m, 5H), 4,19 – 3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,49 – 3,34 (m, 2H), 3,05 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,96 – 1,61 (m, 4H), 1,54 – 1,39 (m, 12H), 0,62 – 0,40 (m, 4H).

[1283] **Intermediario 123**: 5-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol




[1284] Etapa 1: 4-bromo-5-cloro-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol

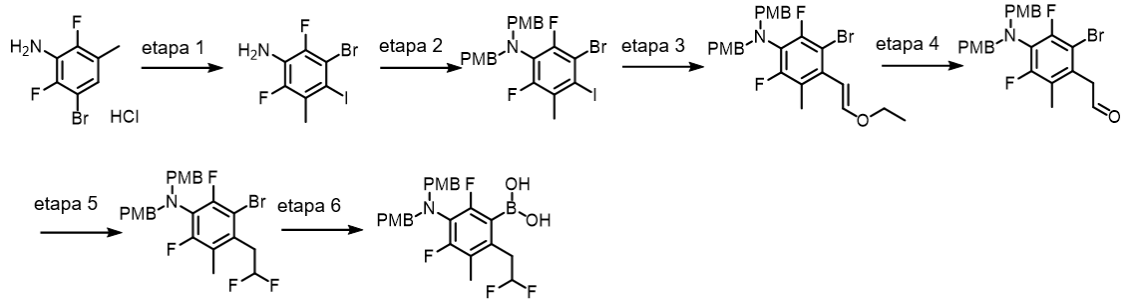
[1285] En nitrógeno, a una solución de 4-bromo-5-cloro-6-metil-1*H*-indazol (300 mg, 1,22 mmol) en DMF (3,00 mL) se añadió NaH (59,0 mg, 1,48 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió SEMCl (266 mg, 1,60 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se desactivó con agua y se

extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 317 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 375.

[1286] Etapa 2: 5-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etox)metil)-1*H*-indazol

[1287] En nitrógeno, una solución de 4-bromo-5-cloro-6-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol (267 mg, 0,714 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (58,3 mg, 0,0710 mmol), $Pin_2B_2$ (274 mg, 1,08 mmol) y KOAc (212 mg, 2,16 mmol) en 1,4-dioxano (3,00 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 166 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 423.

[1288] **Intermediario 124:** ácido (3-(bis(4-metoxibencil) amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2,4-difluoro-5-metilfenil) borónico




[1289] Etapa 1: 3-bromo-2,6-difluoro-4-yodo-5-metilanilina

[1290] Una solución de 3-bromo-2,6-difluoro-5-metil-anilina (2,01 g, 9,02 mmol) y NIS (2,42 g, 10,8 mmol) en AcOH (10 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución se desactivó mediante $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-6 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 2,15 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 348.

[1291] Etapa 2: 3-bromo-2,6-difluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[1292] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-2,6-difluoro-4-yodo-5-metilanilina (2,13 g, 6,13 mmol) en DMF (20 mL) se añadió NaH (0,980 g, 24,5 mmol) a 0 ºC. La

solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió PMB-Cl (2,39 g, 15,3 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-8 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 3,73g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 588$.

[1293] Etapa 3: (*E*)-3-bromo-4-(2-etoxivinil)-2,6-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[1294] En nitrógeno, una solución de 3-bromo-2,6-difluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (3,77 g, 6,41 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolano (1,40 g, 7,05 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,980 g, 1,28 mmol) y $K_2CO_3$ (1,77 g, 12,8 mmol) en 1,4-dioxano (38 mL) y agua (7,6 mL) se agitó durante 5 h a 90 $^oC$. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,62 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 532$.

[1295] Etapa 4: 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-3,5-difluoro-6-metilfenil)acetaldehído

[1296] En nitrógeno, a una solución de (*E*)-3-bromo-4-(2-etoxivinil)-2,6-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (1,61 g, 3,01 mmol) en THF (16 mL) se añadió HCl (3,2 mL, 36 %) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se desactivó mediante $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 1,51 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+ = 504$.

[1297] Etapa 5: 3-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2,6-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

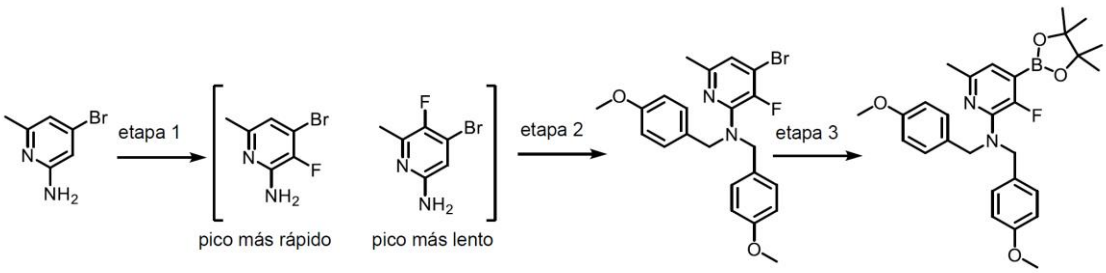
[1298] En nitrógeno, a una solución de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-3,5-difluoro-6-metilfenil)acetaldehído (1,51 g, 2,99 mmol) en DCM (16 mL) se añadió DAST (4,83 g, 29,9 mmol) a -10 $^oC$, y se agitó la mezcla 2 h a temperatura ambiente. La solución se desactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

(gradiente: 0 %-9 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,01 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 526.

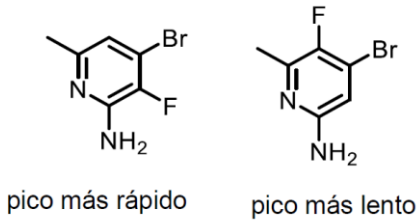
[1299] Etapa 6: ácido (3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2,4-difluoro-5-metilfenil) borónico

[1300] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2,6-difluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-5-metilanilina (500 mg, 0,950 mmol) y borato de triisopopilo (893 mg, 4,75 mmol) en THF (5 mL) se añadió *n*-BuLi (1,9 mL, 2,5 M en THF) a -60 ºC, y se agitó la mezcla durante 2 h a -60 ºC. La solución se desactivó mediante MeOH y la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-29 % de EtOAc (0,1 % de TEA) / éter de petróleo (10 % de DCM)) para dar 201 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 492.

[1301] **Intermediario 125:** 3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina




[1302] Etapa 1: 4-bromo-3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina




[1303] A una solución de 4-bromo-6-metilpiridin-2-amina (1,00 g, 5,35 mmol) en $CHCl_3$ (6 mL) y agua (6 mL) se añadió SelectFluor (946 mg, 2,67 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar **el pico más rápido** (112 mg) y **el pico más lento** (215 mg) como sólidos amarillos.

[1304] **Pico más rápido:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 205. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,64 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 2,21 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

[1305] **Pico más lento:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 205. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,54 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,25 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H).

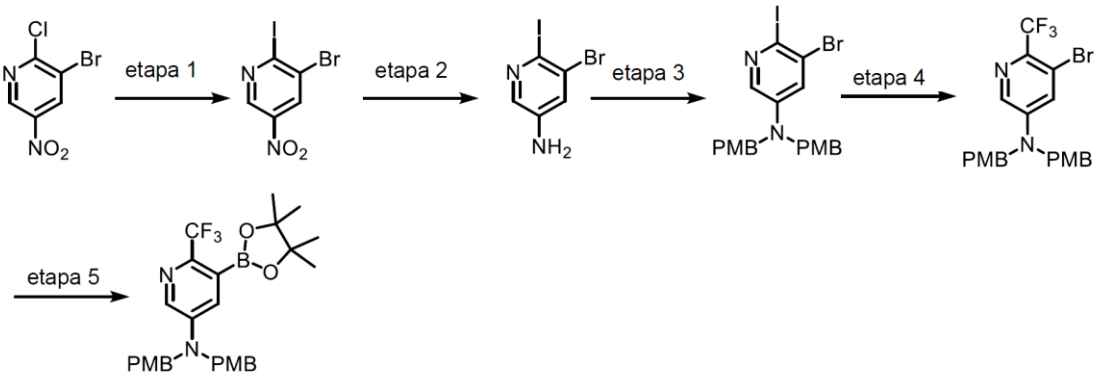
[1306] Etapa 2: 4-bromo-3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[1307] A una solución de 4-bromo-3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (110 mg, 0,540 mmol, el pico más rápido de la última etapa) en DMF (1 mL) se añadió NaH (53,6 mg, 1,34 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 ˚C. Se añadió PMBCl (185 mg, 1,18 mmol), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (175 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 445.

[1308] Etapa 3: 3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

[1309] En nitrógeno, una solución de 4-bromo-3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (150 mg, 0,340 mmol), $B_2Pin_2$ (128mg, 0,510 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (49,3 mg, 0,0700 mmol) y KOAc (66,0 mg, 0,670 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 80 ºC durante 4 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (150 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 411 (Masa del ácido borónico). $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7,20 - 7,11 (m, 4H), 6,91 - 6,80 (s, 4H), 6,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 4H), 3,70 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).

[1310] **Intermediario 126:** *N*,*N*-Bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-(trifluorometil)piridin-3-amina




[1311] Etapa 1: 3-bromo-2-yodo-5-nitropiridina

[1312] Una solución de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (2,0 g, 8,42 mmol) y NaI (12,9 g, 86 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se desactivó con una solución $NaHSO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 990 mg del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 329; 331.

[1313] Etapa 2: 5-bromo-6-yodopiridin-3-amina

[1314] Una solución de 3-bromo-2-yodo-5-nitropiridina (700 mg, 2,13 mmol), $NH_4Cl$ (577 mg, 10,9 mmol) y hierro en polvo (605 mg, 10,8 mmol) en etanol (30 mL) y agua (10 mL) se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 570 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 299; 301.

[1315] Etapa 3: 5-bromo-6-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)piridin-3-amina

[1316] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-6-yodopiridin-3-amina (570 mg, 1,91 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (18 mL) se añadió NaH (392 mg, 9,81 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A continuación, se añadió PMB-Cl (906 mg, 5,78 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20

% de EtOAc / éter de petróleo) para dar 925 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 539; 541.

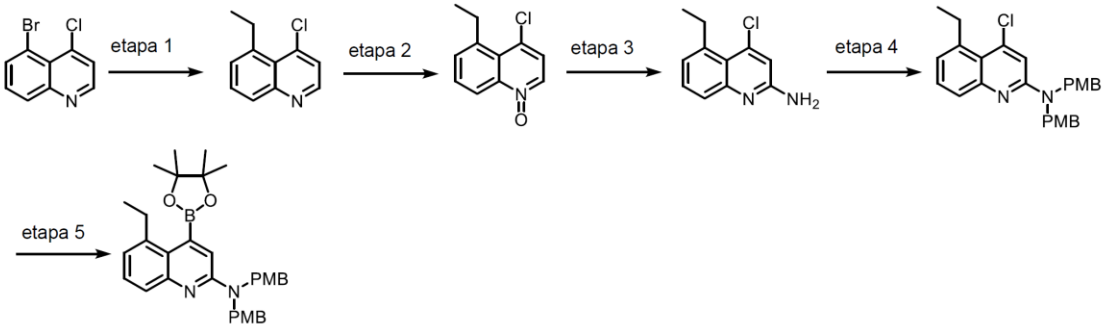
[1317] Etapa 4: 5-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)metilpiridin-3-amina

[1318] Una solución de 5-bromo-6-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)piridin-3-amina (1,05 g, 1,95 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonol)acetato de metilo (1,89 g, 9,84 mmol) y CuI (1,97 g, 10,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida (14 mL) se agitó a 70 ºC durante 7 horas. La solución se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 802 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 481; 483.

[1319] Etapa 5: *N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina

[1320] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amins (800 mg, 1,66 mmol), $Pin_2B_2$ (1,28 g, 5,04 mmol), $PdCl_2$(dppf) (263 mg, 0,359 mmol) y KOAc (498 mg, 5,08 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se agitó a 110 ºC durante 6 horas. A la solución se añadió salmuera, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 392 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 529.

[1321] **Intermediario 127:** 5-etil-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-amina




[1322] Etapa 1: 4-cloro-5-etilquinolina

[1323] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-4-cloro-quinolina (2,01 g, 8,29 mmol), ácido etilborónico (798 mg, 10,8 mmol), dicloro[9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno] paladio(II) (603 mg, 0,800 mmol) y $Cs_2CO_3$ (5,69 g, 17,5 mmol) en tolueno (64 mL) y agua (8 mL) se agitó a 100 ºC durante 16 horas. La

solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,12 g del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 192.

[1324] Etapa 2: 1-óxido de 4-cloro-5-etilquinolina

[1325] En nitrógeno, a una solución de 4-cloro-5-etilquinolina (1,11 g, 5,79 mmol) en diclorometano (35 mL), se añadió m-CPBA (2,12 g, 12,3 mmol) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se desactivó con $NaS_2O_3$ saturado acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 1,21 g (crudo) del compuesto del título como un aceite marrón crudo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 208.

[1326] Etapa 3: 4-cloro-5-etilquinolin-2-amina

[1327] Una solución de 1-óxido 4-cloro-5-etilquinolina (1,21 g, 5,83 mmol) y TsCl (1,86 g, 9,76 mmol) en diclorometano (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, a la solución anterior se añadió $Et_3N$ (9,89 g, 97,9 mmol) y $NH_4Cl$ (5,27 g, 98,5 mmol) en diclorometano (60 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-45 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 520 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 207.

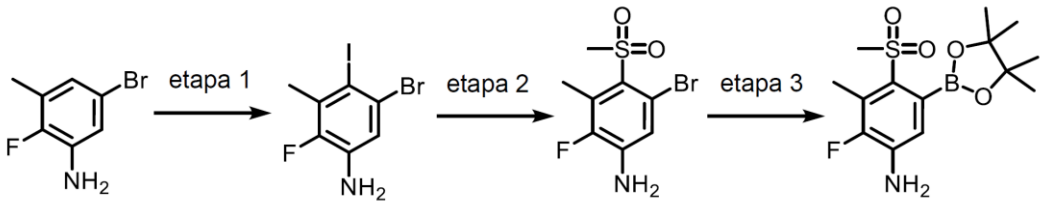
[1328] Etapa 4: 4-cloro-5-etil-*N,N*-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina

[1329] En nitrógeno, a una solución de 4-cloro-5-etilquinolin-2-amina (520 mg, 2,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL) se añadió NaH (401 mg, 10,0 mmol, 60 % dispersión en aceite mineral) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A continuación, se añadió PMB-Cl (1,17 g, 7,45 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 993 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 447.

[1330] Etapa 5: 5-etil-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-amina

[1331] En nitrógeno, una solución de 4-cloro-5-etil-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)quinolin-2-amina (990 mg, 2,22 mmol), $Pin_2B_2$ (1,72 g, 6,77 mmol), $PdCl_2$(dppf) (345 mg, 0,472 mmol) and KOAc (659 mg, 6,72 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se agitó a 110 ºC durante 3 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 651 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 539.

[1332] **Intermediario 128**: 2-fluoro-3-metil-4-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[1333] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-3-metilanilina

[1334] Una solución de 5-bromo-2-fluoro-3-metilanilina (2,00 g, 9,80 mmol) y NIS (2,65 g, 11,8 mmol) en AcOH (50 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,90 g) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 330.

[1335] Etapa 2: 5-bromo-2-fluoro-3-metil-4-(metilsulfonil)anilina

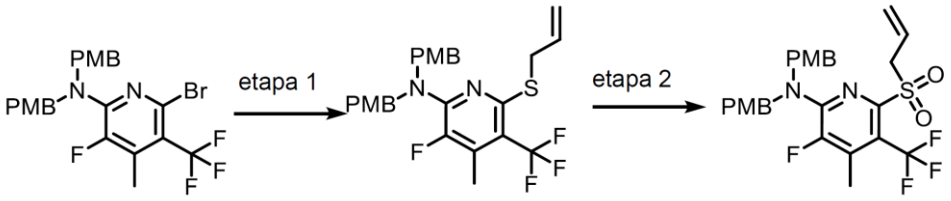
[1336] En nitrógeno, una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-3-metilanilina (1,90 g, 5,76 mmol), metanosulfinato de sodio (705 mg, 6,91 mmol), sal de L-prolina de sodio (158 mg, 1,15 mmol) y CuI (110 mg, 0,578 mmol) en DMSO (30 mL) se agitó durante la noche a 80 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (320 mg) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 282.

[1337] Etapa 3: 2-fluoro-3-metil-4-(metilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[1338] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-3-metil-4-(metilsulfonill)anilina (320 mg, 1,13 mmol), $B_2Pin_2$ (432 mg, 1,70 mmol), KOAc (334 mg, 3,40 mmol) y

$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (277 mg, 0,342 mmol) en dioxano (3 mL) se agitó durante 2 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (140 mg) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 330.

[1339] **Intermediario 129**: 6-(alilsulfonil)-3-fluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil) piridin-2-amina



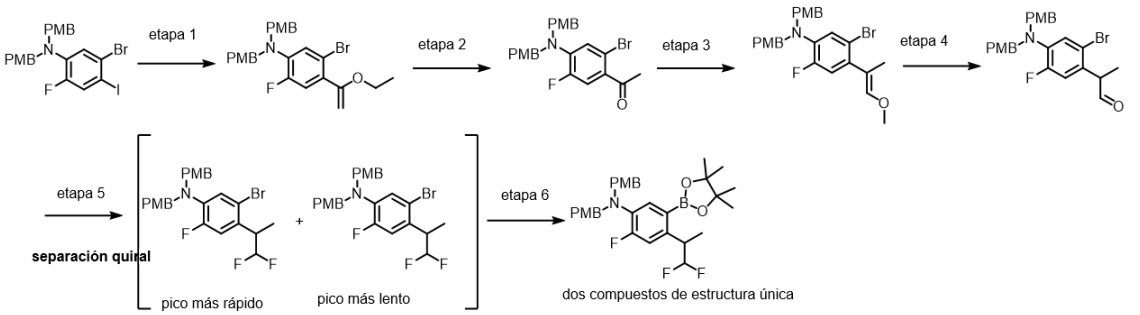

[1340] Etapa 1: 6-(aliltio)-3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[1341] A una solución de prop-2-en-1-tiol (0,190 mL, 2,44 mmol) en DMF (2,5 mL) se añadió $K_2CO_3$ (134 mg, 0,970 mmol) y 6-bromo-3-fluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (250 mg, 0,490 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-16 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 234 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 507.

[1342] Etapa 2: 6-(alilsulfonil)-3-fluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil) piridin-2-amina

[1343] En nitrógeno, una solución de 6-(aliltio)-3-fluoro-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil) piridin-2-amina (234 mg, 0,460 mmol) y m-CPBA (240 mg, 1,39 mmol) en DCM (3 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-43 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 99,7 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 539.

[1344] **Intermediario 130:** 4-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[1345] Etapa 1: 5-bromo-4-(1-etoxivinil)-2-fluoro-*N, N*-bis(4-metoxibencil) anilina

[1346] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N, N*-bis(4-metoxibencil) anilina (3,01 g, 5,41 mmol), tributil(1-etoxivinil) estaño (2,74 mL, 8,11 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (406 mg, 0,578 mmol) en DMF (15 mL) se agitó durante 6 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a vacío para dar 2,98 g (crudo) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 500.

[1347] Etapa 2: 1-(4-(bis(4-metoxibencil) amino)-2-bromo-5-fluorofenil)etan-1-ona

[1348] A una solución de 5-bromo-4-(1-etoxivinil)-2-fluoro-*N, N*-bis(4-metoxibencil) anilina (2,98 g, 5,96 mmol) en DMF (15 mL) se añadió HCl (3 mL, 12 M), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,71 g del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 472.

[1349] Etapa 3: (*E*)-5-bromo-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(1-metoxiprop-1-en-2-il)anilina

[1350] En nitrógeno, a una solución de 1-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-5-fluorofenil)eta-1-ona (1,69 g, 3,58 mmol) en THF (20 mL) se añadió *t*-BuOK (10,6 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0 ˚C. A continuación, se adicionó cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,01 g, 11,7 mmol), y se agitó la mezcla a 0 ºC durante 1,5 h. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,31 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 500.

[1351] Etapa 4: 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-5-fluorofenilpropanal

[1352] A una solución de (*E*)-5-bromo-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(1-metoxiprop-1-en-2-il)anilina (1,31 g, 2,62 mmol) en THF (4 mL) se añadió HCl (1 mL, 12 M), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se concentró a vacío. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 - 70 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 763 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 486.

[1353] Etapa 5: 5-bromo-4-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1354] En nitrógeno, a una solución de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-5-fluorofenil)propanal (763 mg, 1,56 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DAST (1,26 g, 7,83 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 716 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. La mezcla del producto se purificó mediante HPLC quiral preparativa (columna: Lux 5um celulose-3 5 x 25 cm, 5 µm; fase móvil– Hex(0,1 % de 2 M de $NH_3$-MeOH)--H–, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente isocrático; longitud de onda: 220/254 nm; $R_{T1}$ (min): 14,182; $R_{T2}$ (min): 20–; disolvente de muestra: EtOH--HPLC) para dar 191 mg del pico más rápido y 175 mg del pico más lento como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 508.

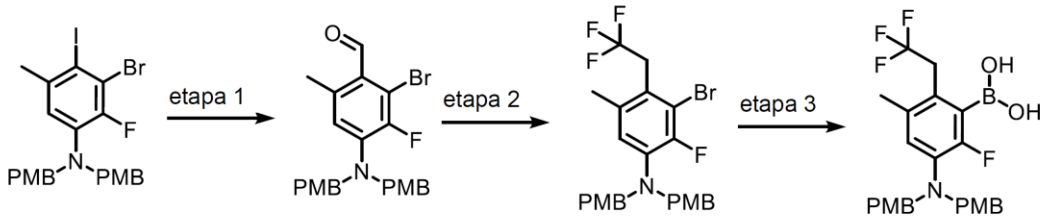
[1355] Etapa 6: 4-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[1356] En nitrógeno, una solución 5-bromo-4-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina (171 mg, 0,340 mmol, pico más rápido de la última etapa), $Pin_2B_2$ (256 mg, 1,01 mmol), KOAc (99,2 mg, 1,01 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (49,6 mg, 0,0700 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó durante 3 h a 100 ºC. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica separada se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar

132 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 556.

[1357] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se preparó el enantiómero 113 mg a partir de 5-bromo-4-(1,1-difluoropropan-2-il)-2-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)anilina (pico más lento de la última etapa)

[1358] **Intermediario 131:** ácido (3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)borónico.




[1359] Etapa 1: 4-(bis(4-metoxibencil) amino)-2-bromo-3-fluoro-6-metilbenzaldehído

[1360] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (500 mg, 0,880 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2 M de iPrMgCl en THF (1,32 mL, 2,63 mmol) a -20 $^oC$. La solución resultante se agitó durante 1 hora a - 20 $^oC$. A continuación, se añadió DMF (640 mg, 8,77 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (202 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 472.

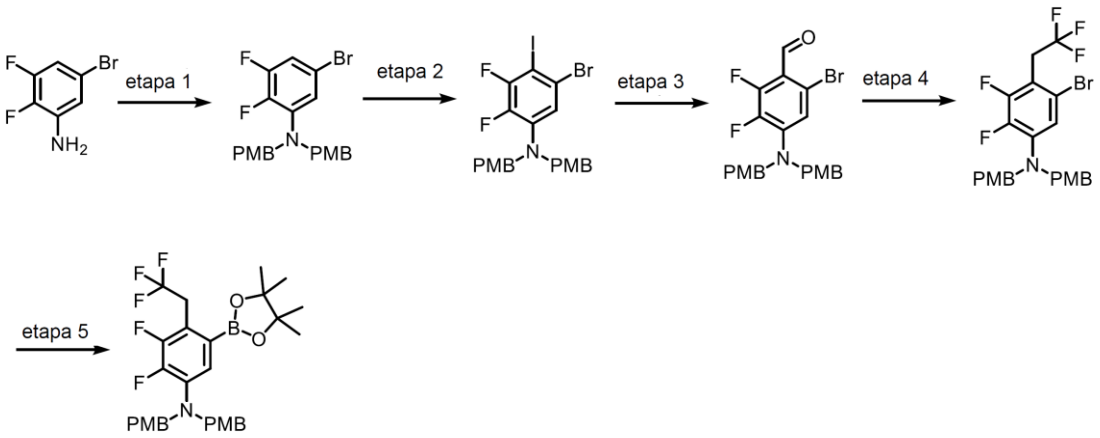
[1361] Etapa 2: 3-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-meti-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina

[1362] En nitrógeno, a una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-3-fluoro-6-metilbenzaldehído(200 mg, 0,420 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-(trifenilfosfonio)acetato (301 mg, 0,850 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 60 $^oC$ durante la noche. A continuación, se añadió TBAF (6,35 mL, 6,35 mmol) y se agitó la mezcla a 60 $^oC$ durante 3 horas. La solución resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (85 mg) como aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 526.

[1363] Etapa 3: ácido (3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil) fenil) borónico

[1364] En nitrógeno, a una solución de 3-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina (65,0 mg, 0,123 mmol) y borato de triisopropilo (0,04 mL, 0,190 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió n-Buli (1,6 M in hexano, 0,09 mL, 0,150 mmol) a -78 ºC. La solución se agitó a -78 ºC durante 1 hora. La reacción se desactivó con MeOH y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-25 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (23 mg) como un aceite blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 492.

[1365] **Intermediario 132:** 2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina




[1366] Etapa 1: 5-bromo-2,3-difluoro-*N*,*N-bis*(4-metoxibencil)anilina

[1367] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2,3-difluoroanilina (5,01 g, 24,1 mmol) en DMF (50 mL) se añadió NaH (3,69 g, 92,3 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución se agitó durante 30 min a 0°C. A continuación, se añadió PMB-Cl (9,39 g, 60,2 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se desactivó mediante $NH_4Cl$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-5 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 9,70 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 448.

[1368] Etapa 2: 5-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-*N*,*N-bis*(4-metoxibencil)anilina

[1369] A una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-*N*,*N-bis*(4-metoxibencil)anilina (4,51 g, 10,1 mmol) en AcOH (45 mL) se añadió NIS (3,37 g, 15,1 mmol), y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante $Na_2S_2O_3$

acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-6 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 4,74 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 574.

[1370] Etapa 3: 4-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-2,3-difluorobenzaldehído

[1371] En nitrógeno, a una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) anilina (2,62 g, 4,56 mmol) en THF (26 mL) se añadió 2M de iPr-MgCl (2,74 mL, 5,48 mmol) en THF a -60 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a -60 ºC. A continuación, se añadió DMF (3,33 g, 45,6 mmol) a -60 ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se desactivó mediante $NH_4Cl$ acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,11 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 476;478.

[1372] Etapa 4: 5-bromo-2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina

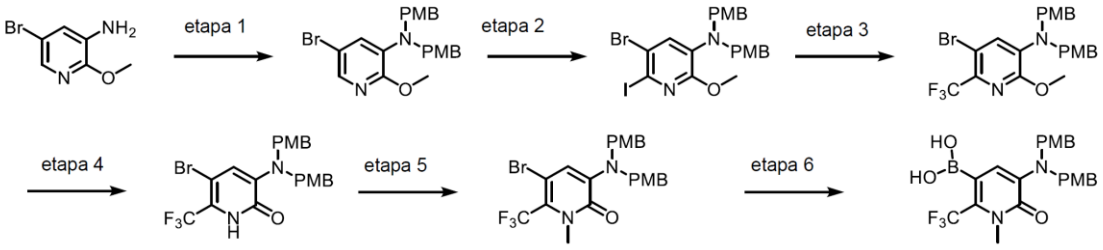
[1373] En nitrógeno, una solución de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (1,41 g, 2,95 mmol) y 2,2-difluoro-2-trifenilfosfanioil-acetato (2,10 g, 5,91 mmol) en DMF (18 mL) se agitó durante 2,5 h a 60 ºC. A continuación, se añadió TBAF (26,6 mL, 1 M en THF), y se agitó la mezcla a 60 ºC durante 3 h. La reacción resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 940 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 530.

[1374] Etapa 5: 2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metooxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)anilina

[1375] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-4-(2,2,2-trifluoroetil) anilina (810 mg, 1,53 mmol), $Pin_2B_2$ (776 mg, 3,06 mmol), KOAc (449 mg, 4,58 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (234 mg, 0,310 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se agitó durante 8 horas a 90 ºC. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de

sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 741 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 578.

[1376] **Intermediario 133:** ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-metil-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-il)borónico




[1377] Etapa 1: 5-bromo-2-metoxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)piridin-3-amina

[1378] A una solución de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (2,01 g, 9,90 mmol) en DMF (25 mL) se añadió NaH (1,19 g, 29,7 mmol) a 0 °C en nitrógeno. Después de 30 min, se añadió PMBCl (3,86 g, 24,7 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ saturado acuoso, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-30 % de EtOAc / éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un sólido blanco (4,81 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 443.

[1379] Etapa 2: 5-bromo-6-yodo-2-metoxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)pirimidin-3-amina

[1380] A una solución de 5-bromo-2-metoxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)piridin-3-amina (2,47 g, 5,57 mmol) en AcOH (15 mL) se añadió NIS (2,51 g, 11,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 2,21 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 569.

[1381] Etapa 3: 5-bromo-2-metoxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina

[1382] En nitrógeno, a una mezcla de 5-bromo-6-yodo-2-metoxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)piridin-3-amina (2,01 g, 3,53 mmol), $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (14,6 g, 35,0 mmol) y polvo de Cu (2,25 g, 35,2 mmol) se añadió DMF (20 mL) a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,35 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 511.

[1383] Etapa 4: 3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona

[1384] Una solución de 5-bromo-2-metoxi-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (1,21 g, 2,35 mmol), LiCl (492 mg, 11,7 mmol) y PTSA (2,13 g, 12,4 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 120 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 570 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 497.

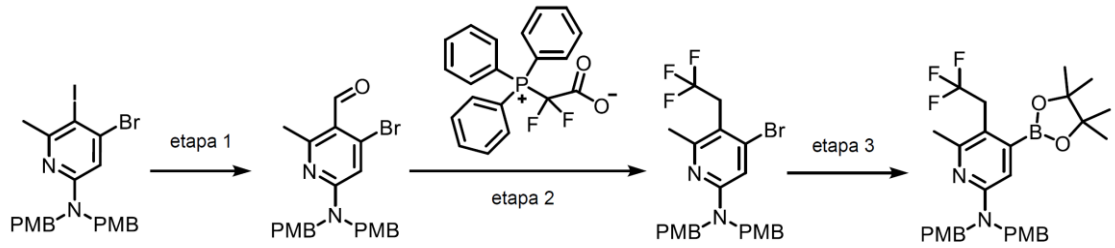
[1385] Etapa 5: 3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-1-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona

[1386] Una solución de 3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (516 mg, 1,04 mmol), $CH_3I$ (728 mg, 5,13 mmol) y $K_2CO_3$ (732 mg, 5,30 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó a 65 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 136 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 511.

[1387] Etapa 6: ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-1-metil-6-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-il)borónico

[1388] A una solución de 3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-bromo-1-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (136 mg, 0,270 mmol) and borato de triisopropilo (249 mg, 1,32 mmol) en THF (5 mL) se añadió *n*-BuLi (0,5 mL, 1,25 mmol) a –78 °C en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a –78 °C. La reacción se desactivó con MeOH a –78 °C y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–30 % de EtOAc (0,1 % de $Et_3N$) / éter de petróleo (10 % de DCM)) que dio el compuesto del título como un aceite amarillo (32,1 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 476.

[1389] **Intermediario 134:** *N, N*-Bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina




[1390] Etapa1: 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-bromo-2-metilnicatinaldehído

[1391] A una solución de 4-bromo-5-yodo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (1,00 g, 1,80 mmol, intermediario 138, etapa 2) en THF (10,0 mL) a –15 ºC se añadió *i*PrMgCl (2,72 mL, 2 M en THF) en nitrógeno. Después de 1 h, se añadió DMF (2,00 mL), y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un sólido amarillo (576 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 509.

[1392] Etapa 2: 4-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina

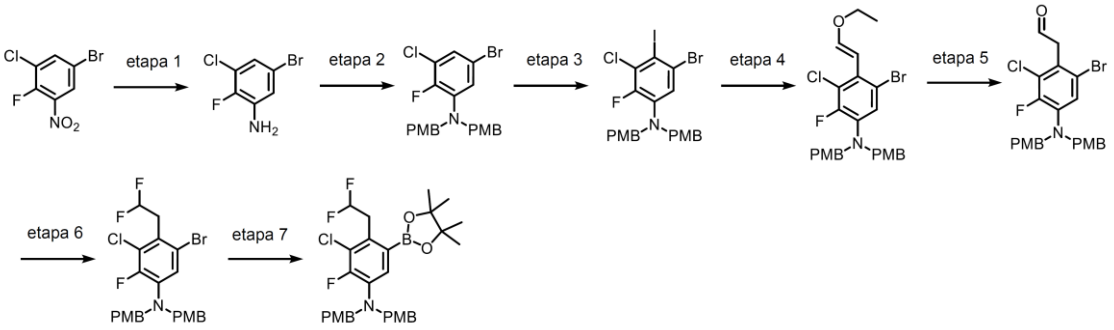
[1393] Una solución de 2,2-difluoro-2-(trifenilfosfonio)acetato (530 mg, 1,49 mmol) y 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-bromo-2-metilnicotinaldehído (339 mg, 0,740 mmol) en DMF (3,00 mL) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió TBAF (11,2 mL, 1 M en THF), y la mezcla resultante se calentó hasta 60 °C. Después de 12 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió EtOAc. La solución resultante se lavó con agua. La orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un sólido blanco (506 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 509.

[1394] Etapa 3: *N,N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina

[1395] Una solución de 4-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (100 mg, 0,200 mmol), bis(pinacolato)diboro (149 mg, 0,590 mmol), $PdCl_2$(dppf) (28,5 mg, 0,0400 mmol) y KOAc (57,7 mg, 0,590 mmol) en 1,4-dioxano (1,00 mL) se calentó hasta 90 °C en nitrógeno. Después de 18 h, la reacción

se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un aceite incoloro (97,8 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 557.

[1396] **Intermediario 135:** 3-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[1397] Etapa 1: 5-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina

[1398] Una solución de 5-bromo-1-cloro-2-fluoro-3-nitrobenceno (10,1 g, 39,7 mmol), Fe (11,1 g, 198 mmol) y $NH_4Cl$ (21,2 g, 399 mmol) en EtOH (70 mL) y agua (30 mL) se calentó hasta 80 °C durante 2 h. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. El orgánico se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–20 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un sólido amarillo (7,22 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 224. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 1H), 5,82 (s, 2H).

[1399] Etapa 2: 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1400] A una solución enfriada con hielo de 5-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina (7,81 g, 34,8 mmol) en DMF (80 mL), se añadió NaH (4,20 g, 105 mmol). Después de 30 min, se añadió PMBCl (11,5 g, 73,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactivó mediante la adición de solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un sólido amarillo (14,3 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 464.

[1401] Etapa 3: 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1402] A una solución de 5-5-bromo-3-cloro-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (13,1 g, 28,1 mmol) in AcOH (150 mL) se añadió NIS (7,31 g, 32,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se desactivó con solución saturada

acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un aceite amarillo (11,0 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 590. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,29 – 7,13 (m, 5H), 6,94 – 6,82 (m, 4H), 4,31 (s, 4H), 3,72 (s, 6H).

[1403] Etapa 4: (*E*)-5-bromo-3-cloro-4-(2-etoxivinil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1404] Una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (4,01 g, 6,77 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolano (2,69 g, 13,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,04 g, 1,36 mmol) y $K_2CO_3$ (2,81 g, 20,4 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (8 mL) se calentó hasta 60 °C en nitrógeno. Después de 48 h, la solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. El orgánico recogido se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–30 % de DCM en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un aceite amarillo (976 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 534.

[1405] Etapa 5: 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)acetaldehído

[1406] A una solución de (*E*)-5-bromo-3-cloro-4-(2-etoxivinil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (1,22 g, 2,28 mmol) en THF (15 mL) se añadió HCl acuoso (1,5 mL, 12 M) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la solución se enfrió hasta 0 °C, y el pH se ajustó a 7 con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. El orgánico se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un aceite amarillo (568 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 506.

[1407] Etapa 6: 5-bromo-3-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

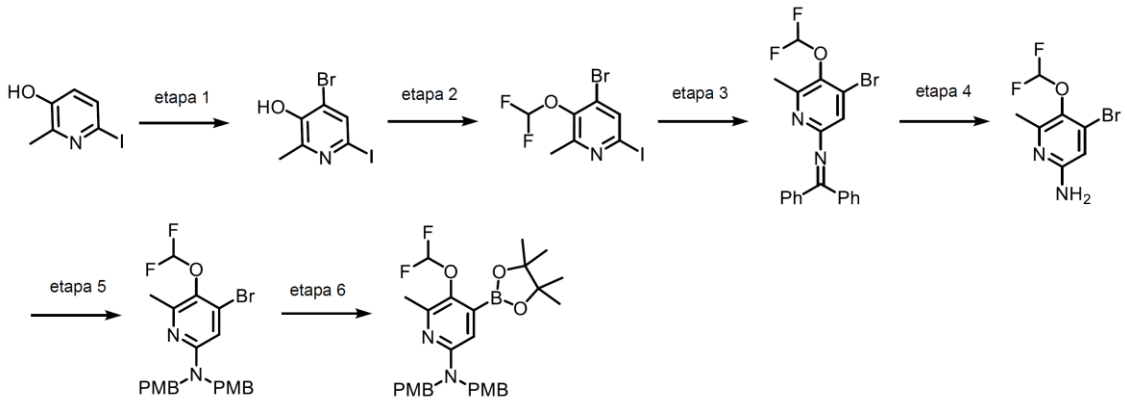
[1408] A una solución de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-2-cloro-3-fluorofenil)acetaldehído (558 mg, 1,10 mmol) en DCM (8 mL) se añadió DAST (3,56 g, 22,1 mmol) a –10 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron en

sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-15 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un aceite amarillo (542 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 528.

[1409] Etapa 7: 3-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametill-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[1410] Una solución de 5-bromo-3-cloro-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (1,42 g, 3,19 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,22 g, 4,8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (491 mg, 0,640 mmol) y KOAc (614 mg, 6,4 mmol) en 1,4-dioxano (14 mL) se calentó hasta 80 °C en nitrógeno durante la noche. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-80 % de EtOAc en éter de petróleo) que dio el compuesto del título como un aceite amarillo (1,73 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 576. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,29 - 7,11 (m, 5H), 6,96 - 6,78 (m, 4H), 6,35 - 5,85 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 1,26 (s, 12H).

[1411] **Intermediario 136:** 5-(difluorometoxi)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametill-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina




[1412] Etapa 1: 4-bromo-6-yodo-2-metilpiridin-3-ol

[1413] A una solución de 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (1,90 g, 8,09 mmol) en ACN (20 mL) se añadió NBS (2,16 g, 12,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–20 % de EtOAc en éter de petróleo) que proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (1,35 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 314.

[1414] Etapa 2: 4-bromo-3-(difluorometoxi)-6-yodo-2-metilpiridina

[1415] Una solución de 4-bromo-6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (600 mg, 1,91 mmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (728 mg, 4,78 mmol) y $Cs_2CO_3$ (1,56 g, 4,79 mmol) en DMF (8 mL) se calentó hasta 100 °C en nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. El orgánico se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–10 % de EtOAc en éter de petróleo) que proporcionó un sólido blanco (583 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 364.

[1416] Etapa 3: *N*-(4-bromo-5-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-2-il)-1,1-difenilmetanimina

[1417] Una solución de 4-bromo-3-(difluorometoxi)-6-yodo-2-metilpiridina (500 mg, 1,37 mmol), difenilmetanimina (274 mg, 1,51 mmol), Xantphos (160 mg, 0,280 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (126 mg, 0,140 mmol) y $Cs_2CO_3$ (1,23 g, 3,76 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se calentó en nitrógeno a 80 °C durante la noche. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. El orgánico recogido se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–10 % de EtOAc en éter de petróleo) que proporcionó un aceite amarillo (138 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 417.

[1418] Etapa 4: 4-bromo-5-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-2-amina

[1419] A una solución de *N*-(4-Bromo-5-(difluoromethoxi)-6-metilpiridin-2-il)-1,1-difenilmetanimina (613 mg, 1,47 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se concentró a vacío. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ hasta que la medida de pH fue 7. La solución resultante se distribuyó entre agua y DCM. El orgánico se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) que rindió un sólido blanco (191 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 253.

[1420] Etapa 5: 4-bromo-5-(difluorometoxi)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

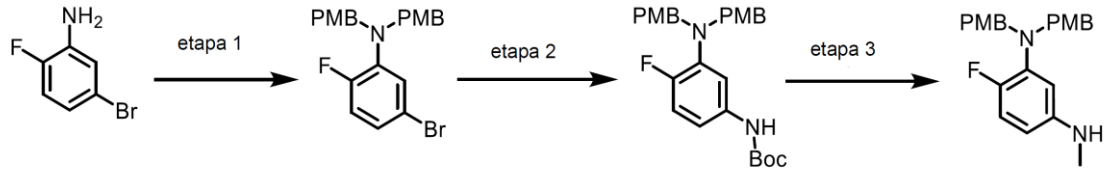
[1421] A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-5-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-2-amina (207 mg, 0,820 mmol) en DMF (3 mL), se añadió NaH (82,2 mg, 2,06 mmol) en nitrógeno. Después de 30 min, se añadió PMBCl (219 mg, 1,40 mmol) a 0 °C, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos

orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–15 % de EtOAc en éter de petróleo) que proporcionó un sólido amarillo (313 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 493.

[1422] Etapa 6: 5-(difluorometoxi)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametill-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

[1423] Una solución de 4-bromo-5-(difluorometoxi)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (319 mg, 0,650 mmol), bis(pinacolato)diboro (823 mg, 3,24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (99,6 mg, 0,130 mmol) y KOAc (190 mg, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se calentó hasta 100 °C en nitrógeno durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–25 % de EtOAc en éter de petróleo) que rindió un sólido amarillo (211 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 541. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,23 – 6,44 (m, 10H), 4,63 (s, 4H), 3,70 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,22 (s, 12H).

[1424] **Intermediario 137:** 4-fluoro-$N^3$,$N^3$-bis(4-metoxibencil)-$N^1$-metilbenceno-1,3-diamina




[1425] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1426] A una solución enfriada con hielo de 5-bromo-2-fluoroanilina (2,00 g, 10,5 mmol) en DMF (20 mL) se añadió NaH (2,11 g, 52,6 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) en porciones. La suspensión se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió PMBCl (4,11 g, 26,3 mmol). Después de otra hora, la reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$ y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó una aceite amarillo (3,40 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 430.

[1427] Etapa 2: (3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo

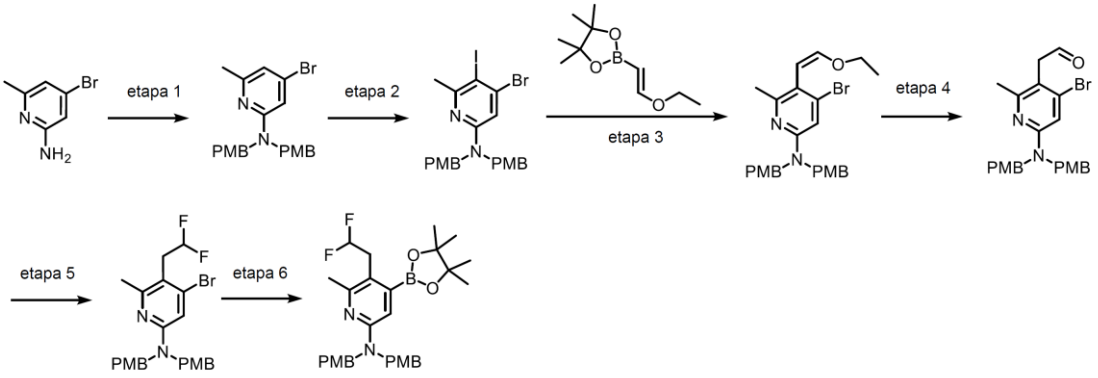
[1428] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)anilina (1,00 g, 2,33 mmol), $BocNH_2$ (760 mg, 6,50 mmol), $Cs_2CO_3$ (3,04 g, 9,32 mmol),

$Pd(OAc)_2$ (125 mg, 0,560 mmol) y Xantphos (269 mg, 0,466 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se calentó durante 2 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó un sólido amarillo (570 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 467.

[1429] Etapa 3: 4-fluoro-*N*$^3$,*N*$^3$-bis(4-metoxibencil)-*N*$^1$-metilbenceno-1,3-diamina

[1430] A una solución enfriada con hielo de (3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (0,550 g, 1,18 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió $LiAlH_4$ (112 mg, 2,95 mmol) en porciones. La suspensión se calentó hasta 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con $Na_2SO_4$•$10H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se recogió y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (490 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 381. El material crudo se usó sin purificación adicional.

[1431] **Intermediario 138:** 5-(2,2-difluoroetil)-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina




[1432] Etapa 1: 4-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[1433] A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-6-metilpiridin-2-amina (4,00 g, 21,4 mmol) en DMF (40,0 mL), se añadió NaH (2,57 g, 64,1 mmol, 60 % en aceite mineral) en nitrógeno. La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (7,03 g, 44,9 mmol). Después de 2 h adicionales, la reacción se desactivó con una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–50 % de

EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido blanco (8,00 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 427.

[1434] Etapa 2: 4-bromo-5-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[1435] A una solución de 4-bromo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (6,80 g, 15,9 mmol) en AcOH (68,0 mL) se añadió NIS (3,58 g, 15,9 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de 30 min, la reacción se desactivó con solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos recogidos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–50 % de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó un sólido blanco (7,20 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 553.

[1436] Etapa 3: (*Z*)-4-bromo-5-(2-etoxivinil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[1437] Una solución de 4-bromo-5-yodo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (1,30 g, 2,35 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,470 g, 2,35 mmol), $Cs_2CO_3$ (1,53 g, 4,70 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (170 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y $H_2O$ (0,6 mL) se calentó a 72 °C durante 4 h en nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un aceite incoloro (408 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 497.

[1438] Etapa 4: 2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-bromo-2-metilpiridin-3-il)acetaldehido

[1439] A una solución de (*Z*)-4-bromo-5-(2-etoxivinil)-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (0,400 g, 0,800 mmol) en THF (4 mL) se añadió HCl acuoso (1,00 mL, 12 M en agua) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se neutralizó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido blanco (218 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 469.

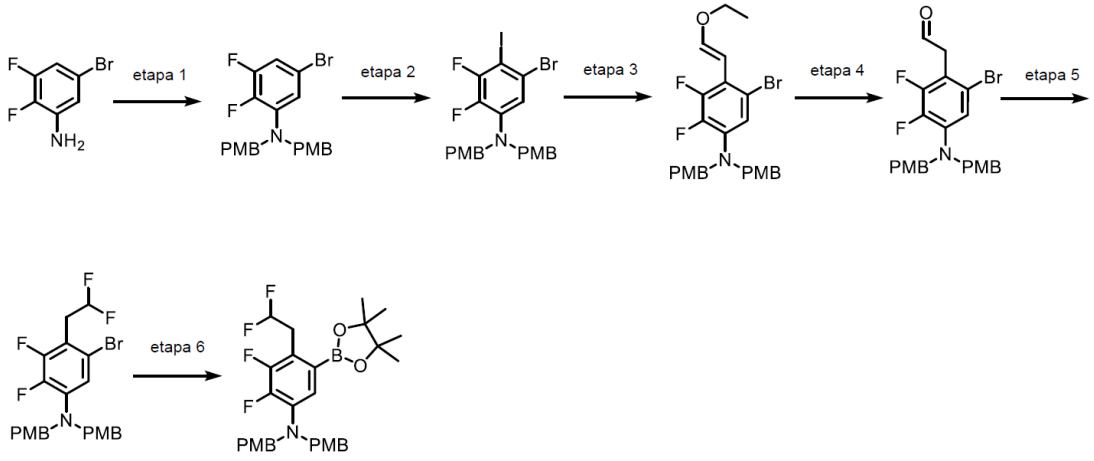
[1440] Etapa 5: 4-bromo-5-(2,2-difluoroetil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[1441] A una solución de 2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-bromo-2-metilpiridin-3-il)acetaldehido (218 mg, 0,470 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió DAST (764 mg, 4,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se desactivó con EtOH y se distribuyó entre agua y EtOAc. El orgánico recogido se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido blanco (215 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 491.

[1442] Etapa 6: 5-(2,2-difluoroetil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina

[1443] Una solución de 4-bromo-5-(2,2-difluoroetil)-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (215 mg, 0,440 mmol), bis(pinacolato)diboro (333 mg, 1,31 mmol), $PdCl_2$(dppf) (63,5 mg, 0,0900 mmol) y KOAc (128 mg, 1,31 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL) se calentó a 90 °C durante 12 h en nitrógeno. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–50 % de EtOAc en éter de petróleo) suministró un aceite incoloro (0,10 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 539.

[1444] **Intermediario 139:** 4-(2,2-difluoroetil)-2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[1445] Etapa 1: 5-bromo-2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1446] A una solución enfriada con hielo de 5-bromo-2,3-difluoroanilina (5,01 g, 24,1 mmol) en DMF (50 mL), se añadió NaH (3,69 g, 96,3 mmol). Después de 30 min, se añadió PMB-Cl (9,39 g, 60,2 mmol), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de hidruro de sodio se desactivó mediante la adición

lenta de una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–5 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido amarillo (9,70 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 448.

[1447] Etapa 2: 5-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)anilina

[1448] A una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)anilina (4,51 g, 10,1 mmol) en AcOH (45 mL) se añadió NIS (3,37 g, 15,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, el exceso de NIS se desactivó mediante una solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-6 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido amarillo (4,74 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 574.

[1449] Etapa 3: (*E*)-5-bromo-4-(2-etoxivinil)-2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1450] Una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (2,01 g, 3,48 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,38 g, 6,97 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (535 mg, 0,700 mmol) y $K_2CO_3$ (961 mg, 6,97 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se calentó a 60 ºC en nitrógeno. Después de 4 h, la solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–37 % de DCM en éter de petróleo) dio un sólido amarillo (1,23 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 518.

[1451] Etapa 4: 2-(4-(bis(4-metoxibencil) amino)-6-bromo-2,3-difluorofenil) acetaldehido

[1452] A una solución de (*E*)-5-bromo-4-(2-etoxivinil)-2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)anilina (1,23 g, 2,55 mmol) en THF (12 mL) se añadió HCl acuoso (2,00 mL, 12 M) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se neutralizó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–100 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un aceite amarillo (0,20 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 490.

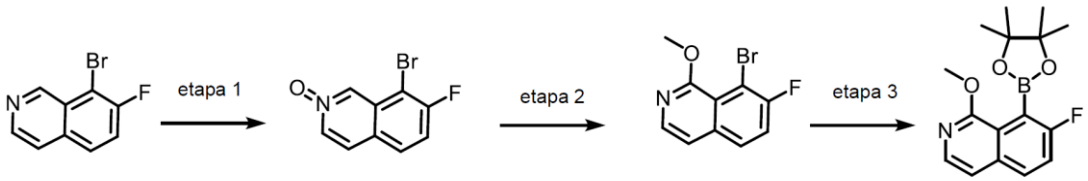
[1453] Etapa 5: 5-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2,3-difluoro-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1454] A una solución de 2-(4-(*bis*(4-metoxibencil) amino)-6-bromo-2,3-difluorofenil)acetaldehido (190 mg, 0,390 mmol) en DCM (2 mL) se añadió DAST (1,25 g, 7,75 mmol) a –10 ºC en nitrógeno. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–13 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un aceite amarillo (130 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 512.

[1455] Etapa 6: 4-(2,2-difluoroetil)-2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[1456] Una solución de 5-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) anilina (110 mg, 0,21 mmol), bis(pinacolato)diboro (109 mg, 0,430 mmol), KOAc (63,2 mg, 0,640 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL) se calentó a 90 ºC en nitrógeno. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-18 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un aceite amarillo (60,1 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 560.

[1457] **Intermediario 140:** 7-fluoro-1-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) isoquinolina




[1458] Etapa 1: 8-bromo-7-fluoroisoquinolina 2-óxido

[1459] Una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (839 mg, 4,87 mmol) y 8-bromo-7-fluoroisoquinolina (1,00 g, 4,42 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. El orgánico recogido se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,89 g, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 242.

[1460] Etapa 2: 8-bromo-7-fluoro-1-metoxiisoquinolina

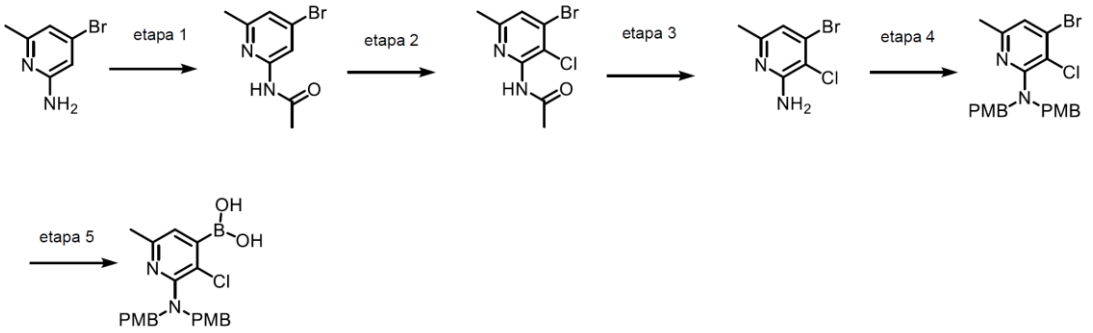
[1461] A una solución de 8-bromo-7-fluoroisoquinolina 2-óxido (2,20 g, 9,09 mmol) y $Et_3N$ (1,73 g, 17,1 mmol) en metanol (20 mL) se añadió cloroformiato de metilo (1,3 mL, 13,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con

salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido blanco (586 mg,). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 256.

[1462] Etapa 3: 7-fluoro-1-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina

[1463] Una solución de 8-bromo-7-fluoro-1-metoxiisoquinolina (0,450 g, 1,76 mmol), bis(pinacolato)diboro (669 mg, 2,64 mmol), Pd(dppf)$Cl_2$ (257 mg, 0,350 mmol) y KOAc (344 mg, 3,51 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se calentó a 80 °C en nitrógeno. Después de 2 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El orgánico recogido se secó en $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido blanco (270 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 304.

[1464] **Intermediario 141:** Ácido (2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-6-metilpiridin-4-il)borónico




[1465] Etapa 1: *N*-(4-bromo-6-metilpiridin-2-il)acetamida

[1466] Una solución de 4-bromo-6-metilpiridin-2-amina (5,01 g, 26,9 mmol), anhídrido acético (7,50 mL, 72,7 mmol) y $Et_3N$ (2,99 g, 29,6 mmol) en THF (30 mL) se calentó a 65 °C. Después de 15 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se enjuagaron con éter de petróleo para dar un sólido blanco (5,41 g, crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 229.

[1467] Etapa 2: N-(4-bromo-3-cloro-6-metilpiridin-2-il) acetamida

[1468] En nitrógeno, una solución de *N*-(4-bromo-6-metilpiridin-2-il) acetamida (2,08 g, 7,89 mmol), NaCl (1,01 g, 17,3 mmol) y oxona (6,91 g, 11,2 mmol) en $H_2O$ (4,0 mL) y ACN (28 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica recogida se secó en sulfato de sodio

anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0–80 % de ACN en agua (0,05 % de ácido fórmico)) para dar un sólido blanco (502 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 263.

[1469] Etapa 3: 4-bromo-3-cloro-6-metilpiridin-2-amina

[1470] Una solución de *N*-(4-bromo-3-cloro-6-metilpiridin-2-il) acetamida (0,800 g, 3,04 mmol) y NaOH (1,22 g, 30,5 mmol) en MeOH (10 mL) se calentó a 60 °C en nitrógeno. Después de 50 min, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. El orgánico recogido se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido blanco (650 mg, crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 221.

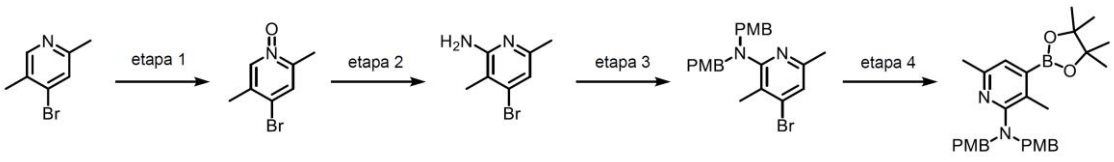
[1471] Etapa 4: 4-bromo-3-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina

[1472] A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-3-cloro-6-metilpiridin-2-amina (0,600 g, 2,71 mmol) en DMF (8 mL) se añadió NaH (273 mg, 6,82 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la reacción se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de PMBCl (936 mg, 6,00 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente de nuevo durante 3 h. El exceso de NaH se desactivó mediante la adición de una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–30 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido blanco (1,21 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 461.

[1473] Etapa 5: Ácido (2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-6-metilpiridin-4-il)borónico

[1474] A una solución de 4-bromo-3-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (0,300 g, 0,650 mmol) y borato de triisopropilo (613 mg, 3,31 mmol) en THF (5 mL) se añadió *n*-BuLi (1,1 mL, 2,5 M en THF) a –78 °C. Después de 1 h, la reacción se desactivó con MeOH y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo (672 mg, crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 427. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

[1475] **Intermediario 142:** *N,N*-bis(4-metoxibencil)-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina




[1476] Etapa 1: 4-bromo-2,5-dimetilpiridina 1-óxido

[1477] A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-2,5-dimetilpiridina (1,01 g, 5,43 mmol) en EtOAc (20 mL), se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,88 g, 10,8 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de ácido 3-cloroperbenzoico se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–10 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido amarillo (932 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 202.

[1478] Etapa 2: 4-bromo-3,6-dimetilpiridin-2-amina

[1479] A una solución de 4-bromo-2,5-dimetilpiridina 1-óxido (491 mg, 2,43 mmol) y piridina (962 mg, 12,2 mmol) en ACN (15 mL) se añadió TFAA (1,02 g, 4,86 mmol). La solución resultante se calentó a 70 °C durante 1,5 h antes de la adición de $NH_2$-$NH_2$•$H_2O$ (1,23 g, 24,6 mmol). Después de 2 h, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. El orgánico recogido se concentró a vacío para dar un sólido amarillo (359 mg, crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 201.

[1480] Etapa 3: 4-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3,6-dimetilpiridin-2-amina

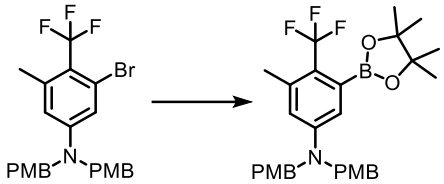
[1481] A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-3,6-dimetilpiridin-2-amina (341 mg, 1,7 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (205 mg, 5,13 mmol, 60 %). La suspensión se calentó hasta temperatura ambiente durante 0,5 h, se añadió PMBCl (559 mg, 3,58 mmol) a la reacción. Después de 1,5 h adicionales, el exceso de hidruro de sodio se desactivó con una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-45 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido amarillo (507 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 441.

[1482] Etapa 4: *N,N*-bis(4-metoxibencil)-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

[1483] En nitrógeno, una solución de 4-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3,6-dimetilpiridin-2-amina (507 mg, 1,15 mmol), bis(pinacolato)diboro (875 mg, 3,44 mmol), KOAc (338 mg, 3,45 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (168 mg, 0,230 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 80 °C. Después de 4 h, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La

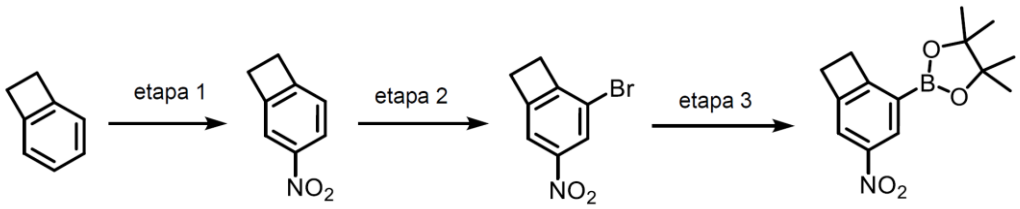
purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un sólido amarillo (417 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 489.

[1484] **Intermediario 143:** *N,N-bis*(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina




[1485] Una solución de 3-bromo-*N,N-bis*(4-metoxibencil)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (1,50 g, 3,03 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,16 g, 4,56 mmol), KOAc (895 mg, 9,13 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (497 mg, 0,610 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se calentó a 110 °C en nitrógeno. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos recogidos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–20 % de diclorometano en éter de petróleo) para dar un aceite amarillo (0,50 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 542.

[1486] **Intermediario 144:** 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)-1,3,2-dioxaborolano




[1487] Etapa 1: 3-nitrobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno

[1488] A una mezcla enfriada previamente de $H_2SO_4$ (3,00 mL, 98,0 %) y $HNO_3$ (3,78 mL, 68,0 %) se añadió biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno (3,00 g, 28,8 mmol) a 5–10 ºC. La mezcla se agitó durante 2 h a 10 °C. La solución se vertió en agua helada y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa al 5 % de $NaHCO_3$, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar un aceite amarillo (1,50 g).

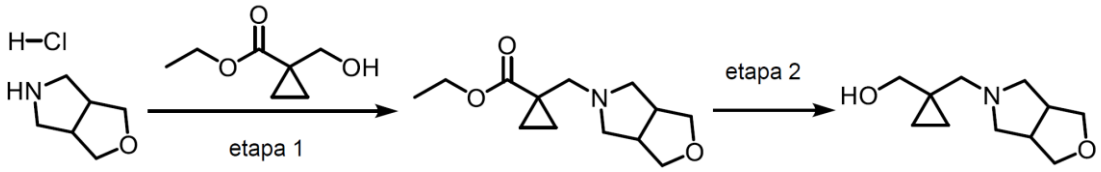
[1489] Etapa 2: 2-bromo-4-nitrobiciclo [4.2.0] octa-1(6),2,4-trieno

[1490] A una solución de 3-nitrobiciclo [4.2.0] octa-1(6),2,4-trieno (1,00 g, 6,70 mmol) en $H_2SO_4$ (10 mL, 98 %) y $H_2O$ (10 mL) se añadió NBS (1,19 g, 6,70 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar un aceite amarillo (0,50 g).

[1491] Etapa 3: 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrobiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)-1,3,2-dioxaborolano

[1492] Una solución de 2-bromo-4-nitrobiciclo [4.2.0] octa-1(6),2,4-trieno (0,500 g, 2,19 mmol), bis(pinacolato)diboro (835 mg, 3,28 mmol), $PdCl_2$(dppf) (168 mg, 0,218 mmol) y KOAc (644 mg, 6,56 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se calentó a 100 °C en nitrógeno. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (87,5 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 276.

[1493] **Intermediario 145:** (1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*] pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metanol



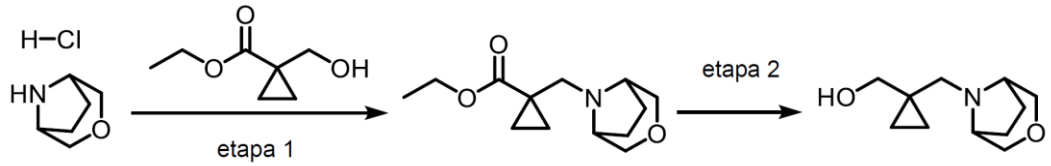

[1494] Etapa 1: 1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*] pirrol-5(3*H*)-il) metil) ciclopropano-1-carboxilato de etilo

[1495] A una solución de 1-(hidroximetil) ciclopropano-1-carboxilato de etilo (0,300 g, 2,08 mmol) y DIPEA (1,03 mL, 6,24 mmol) en diclorometano (3 mL) en nitrógeno se añadió $Tf_2O$ (0,70 mL, 4,16 mmol) gota a gota a –10 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de hexahidro-1*H*-furo[3,4-*c*] pirrol (311 mg, 2,08 mmol) y DIPEA (0,74 mL, 4,16 mmol) en diclorometano (3 mL) a –10 °C, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de una hora, el disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo (1,00 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 240.

[1496] Etapa 2: (1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*] pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metanol

[1497] A una solución enfriada con hielo de 1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*] pirrol-5(3*H*)-il) metil) ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1,00 g, crudo) en THF (40 mL) se añadió $LiAlH_4$ (336 g, 8,85 mmol) en porciones, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de una hora, se añadió $Na_2SO_4$•$10H_2O$, y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,50 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 198. El material crudo se usó sin purificación adicional.

[1498] **Intermediario 146:** (1-((3-oxa-8-azabiciclo [3.2.1] octan-8-il)metil)ciclopropil)metanol



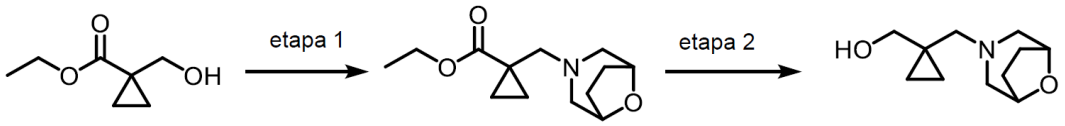

[1499] Etapa 1: 1-((3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

[1500] A una solución de 1-(hidroximetil) ciclopropano-1-carboxilato de etilo (0,500 g, 3,47 mmol) y DIPEA (1,84 mL, 10,4 mmol) en diclorometano (5 mL) en nitrógeno se añadió $Tf_2O$ (1,2 mL, 6,94 mmol) gota a gota a –10 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano (518 mg, 3,47 mmol) y DIPEA (1,23 mL, 6,94 mmol) en diclorometano (5 mL)) a –10 °C, y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 240.

[1501] Etapa 2: (1-((3-oxa-8-azabiciclo [3.2.1] octan-8-il)metil)ciclopropil)metanol

[1502] A una solución enfriada con hielo de 1-((3-oxa-8-azabiciclo [3.2.1] octan-8-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (3,0 g, crudo) en THF (40 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,00 g, 25,0 mmol) en porciones, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió $Na_2SO_4$•$10H_2O$, y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 198. El crudo se usó sin purificación adicional.

[1503] **Intermediario 147:** (1-((8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il) metil) ciclopropil) metanol



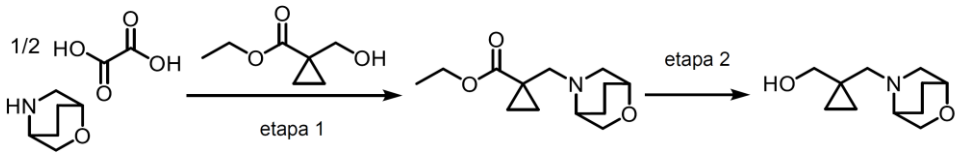

[1504] Etapa 1: 1-((8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il) metil ciclopropano-1-carboxilato de etilo

[1505] A una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (0,600 g, 4,16 mmol) y DIPEA (1,61 g, 12,5 mmol) en DCM (6,0 mL) en nitrógeno se añadió $Tf_2O$ (1,76 g, 6,24 mmol) a –78 ºC. Después de 5 min, se añadió 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano cloruro de hidrógeno (621 mg, 4,15 mmol) a –78 ºC. Después de 1 h, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón (4 g, crudo). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 240.

[1506] Etapa 2: (1-((8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)ciclopropil)metanol

[1507] A una solución enfriada con hielo de 1-((8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,2 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,67 mL, 2,5 M en THF), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió $Na_2SO_4$•$10H_2O$, y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,9 g, crudo) que se usó sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 198.

[1508] **Intermediario 148:** (1-((2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)metil)ciclopropil)metanol




[1509] Etapa 1: 1-((2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

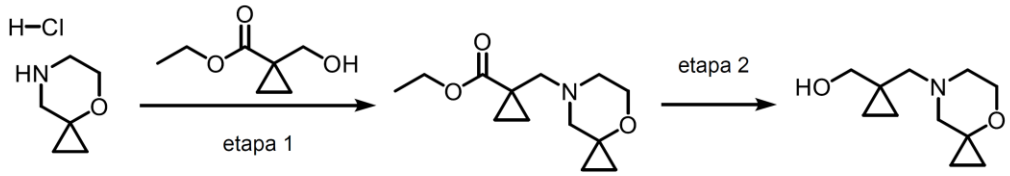
[1510] A una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (0,500 g, 3,47 mmol) y DIPEA (1,84 mL, 10,4 mmol) en diclorometano (5 mL) en nitrógeno se añadió $Tf_2O$ (1,2 mL, 6,9 mmol) gota a gota a –10 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octano (393 mg, 3,47 mmol) en diclorometano (5 mL) (hemioxalato de 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octano pretratado con una columna de resina de intercambio iónico para eliminar el ácido oxálico), y la reacción se calentó

hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo (2 g) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 240.

[1511] Etapa 2: (1-((2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-il)metil)ciclopropil)metanol

[1512] A una solución enfriada con hielo de 1-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.2]octan-5-ilmetil)ciclopropanocarboxilato de etilo (2 g, crudo) en THF (30 mL) se añadió $LiAlH_4$ (627 mg, 16,5 mmol) en porciones. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió $Na_2SO_4$•$10H_2O$ a la reacción, y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título crudo (580 mg) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 198. El producto crudo se usó sin purificación adicional.

[1513] **Intermediario 149:** (1-((4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)metil)ciclopropil)metanol



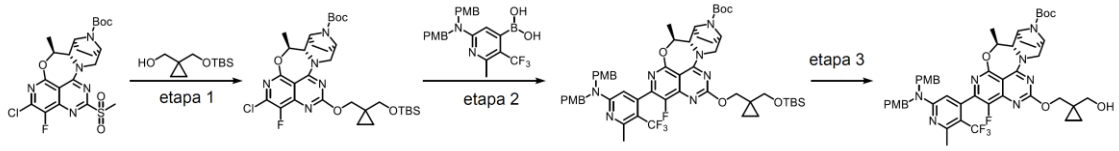

[1514] Etapa 1: 1-((4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

[1515] A una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (300 mg, 2,08 mmol) y DIPEA (1,03 mL, 6,24 mmol) en diclorometano (3 mL) en nitrógeno se añadió $Tf_2O$ (0,70 mL, 4,16 mmol) gota a gota a –10 °C. Después de 5 min, se añadió una solución de clorhidrato de 4-oxa-7-azaspiro[2.5]octano (311 mg, 2,08 mmol) y DIPEA (0,74 mL, 4,16 mmol) en diclorometano (3 mL), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo (1 g) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 240.

[1516] Etapa 2: (1-((4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)metil)ciclopropil)metanol

[1517] A una solución enfriada con hielo de 1-((4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)metil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1 g, crudo) en THF (40 mL) se añadió $LiAlH_4$ (316 g, 8,85 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió $Na_2SO_4$•$10H_2O$ a la reacción, y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite amarillo (1,4 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 198. El crudo se usó sin purificación adicional.

[1518] **Intermediario 150:** (5S,5aS,6S,9R)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1519] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1520] A una solución enfriada con hielo de (1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metanol (784 mg, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano (12,5 mL) se añadió NaH (435 mg, 10,9 mmol, 60 % en aceite mineral). La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (931 mg, 1,81 mmol). Después de una hora adicional, el exceso de NaH se desactivó con una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio un producto sólido blanco (826 mg). LCMS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 650.

[1521] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

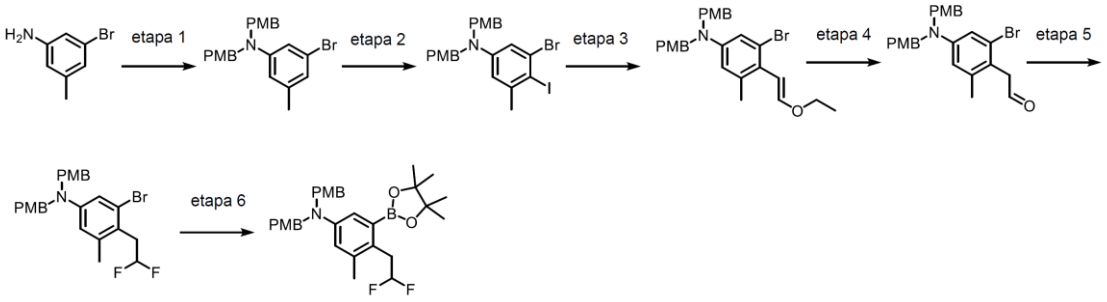
[1522] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (826 mg, 1,27 mmol), ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico (1,56 g, 3,39 mmol), cataCxium A Pd $G_3$ (185 mg, 0,254 mmol) y $K_3PO_4$ (2,54 mL, 1,5 M en agua) en tetrahidrofurano (12,7 mL) se calentó a 60 °C en nitrógeno. Después de 1 h, la reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente, y la solución se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica recogida se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–20 % de MeOH en DCM) dio el producto como un sólido marrón (1,30 g). LCMS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1030.

[1523] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1524] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (12,0 mL) se añadió TBAF (2,60 mL, 1 M en THF) a temperatura ambiente. Después de 5 h, la reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–55 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el producto como un sólido marrón claro (926 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 916.

[1525] **Intermediario 151:** 4-(2,2-difluoroetil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[1526] Etapa 1: 3-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[1527] A una solución enfriada con hielo de 3-bromo-5-metilanilina (3,51 g, 18,8 mmol) en DMF (30 mL) se añadió NaH (2,27 g, 56,7 mmol, 60 % en aceite mineral) en nitrógeno. Después de 0,5 h, se añadió PMBCl (6,23 g, 39,6 mmol), y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. El exceso de NaH se desactivó con una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el producto como un sólido amarillo (3,81 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 426.

[1528] Etapa 2: 3-bromo-4-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[1529] Una solución de 3-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (3,81 g, 8,96 mmol) y NIS (2,11 g, 9,33 mmol) en AcOH (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de NIS se desactivó con una solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–30 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (2,61 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 552.

[1530] Etapa 3: (*E*)-3-bromo-4-(2-etoxivinil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[1531] Una solución de (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,87 g, 9,44 mmol), $K_2CO_3$ (1,31 g, 9,49 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (351 mg, 0,480 mmol) y 3-bromo-4-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-anilina (2,61 g, 4,71 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se calentó en nitrógeno a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–10 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el producto como un sólido amarillo (893 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 496.

[1532] Etapa 4: 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-6-metilfenil)acetaldehido

[1533] A una solución de (*E*)-3-bromo-4-(2-etoxivinil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (891 mg, 1,79 mmol) en THF (5 mL) se añadió HCl acuoso (1,4 mL, 12 M) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución acuosa de $NaHCO_3$ hasta que la solución tuviera un pH neutro. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto como un sólido amarillo (311 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 468.

[1534] Etapa 5: 3-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

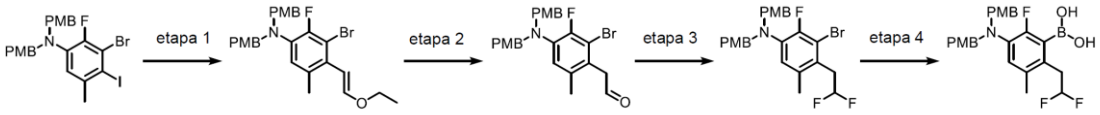
[1535] A una solución enfriada con hielo de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-6-metilfenil)acetaldehido (450 mg, 0,960 mmol) en DCM (15 mL), se añadió DAST (1,24 g, 7,70 mmol). Después de 1 h a 0 °C, se añadió una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se

combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto como un sólido amarillo (215 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 490.

[1536] Etapa 6: 4-(2,2-difluoroetil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

[1537] Una solución de 3-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (215 mg, 0,440 mmol), $Pin_2B_2$ (224 mg, 0,880 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (32,3 mg, 0,0400 mmol) y $K_2CO_3$ (129 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) en nitrógeno se calentó a 110 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–40 % de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido amarillo (168 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 538.

[1538] **Intermediario 152:** Ácido (3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-metilfenil)borónico




[1539] Etapa 1: (*E*)-3-bromo-4-(2-etoxivinil)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[1540] Una solución de 3-bromo-2-fluoro-4-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (5,03 g, 8,82 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,37 g, 22,1 mmol), $K_2CO_3$ (2,42 g, 17,5 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (642 mg, 0,880 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se calentó a 90 °C en nitrógeno. Después de 4 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua, y el orgánico se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–10 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el producto como un sólido amarillo (3,36 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 514.

[1541] Etapa 2: 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-bromo-3-fluoro-6-metilfenil)acetaldehido

[1542] A una solución enfriada con hielo de (*E*)-3-bromo-4-(2-etoxivinil)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (2,12 g, 4,12 mmol) en THF (12 mL) en nitrógeno se añadió HCl acuoso (3 mL, 12 M). La reacción se calentó a temperatura ambiente

durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–30 % de EtOAc en éter de petróleo) suministró el producto como un aceite amarillo (667 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 486.

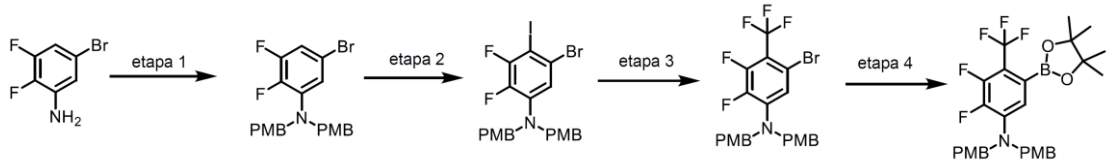
[1543] Etapa 3: 3-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina

[1544] A una solución enfriada con hielo de 2-[4-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-bromo-3-fluoro-6-metil-fenil]acetaldehido (667 mg, 1,37 mmol) en DCM (8 mL) en nitrógeno se añadió DAST (1,55 g, 9,63 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–50 % de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el producto como un aceite amarillo (574 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 508.

[1545] Etapa 4: Ácido (3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-metilfenil)borónico

[1546] A una solución de 3-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-metilanilina (1,21 g, 2,38 mmol) y $(iPrO)_3B$ (2,23 g, 11,8 mmol) en THF (15 mL) se añadió *n*-BuLi (4,84 mL, 12,1 mmol) a –60 °C. Después de 30 min, se añadió MeOH, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–10 % de MeOH en DCM) dio el producto como un sólido amarillo (821 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 474.

[1547] **Intermediario 153:** 2,3-difluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina




[1548] Etapa 1: 5-bromo-2,3-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1549] A una solución enfriada con hielo de 5-bromo-2,3-difluoro-anilina (0,50 g, 2,4 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (384 mg, 9,6 mmol, 60 % en aceite mineral). La solución se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se

añadió PMBCl (1,13 g, 7,21 mmol). Después de 4 h, el exceso de NaH se desactivó mediante la adición de una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) suministró el producto como un aceite (0,90 g). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 448.

[1550] Etapa 2: 5-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina

[1551] Una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]anilina (0,90 g, 2,0 mmol) y NIS (676 mg, 3,02 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar como un aceite amarillo (0,80 g). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 574.

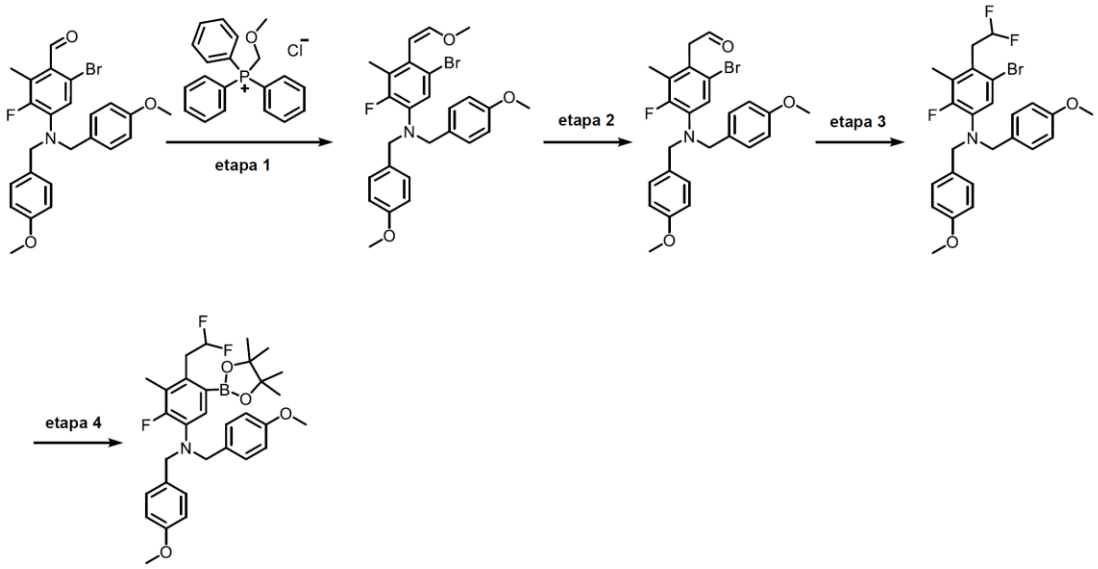
[1552] Etapa 3: 5-bromo-2,3-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)anilina

[1553] A una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-4-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]anilina (0,900 g, 1,57 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,50 g, 7,85 mmol) en DMA (9 mL) se añadió CuI (0,30 g, 1,6 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) dio el producto como un aceite marrón (0,60 g). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 516.

[1554] Etapa 4: 2,3-difluoro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[1555] Una solución de 5-bromo-2,3-difluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-(trifluorometil)anilina (0,50 mg, 0,97 mmol), $Pin_2B_2$ (739 mg, 2,91 mmol), $PdCl_2$(dppf) (71 mg, 0,10 mmol) y KOAc (285 mg, 2,91 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se calentó hasta 100 °C en nitrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto como un sólido blanco (260 mg). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 564.

[1556] **Intermediario 154:** 4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina




[1557] Etapa 1: 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(2-metoxivinil)-3-metilanilina

[1558] A una solución enfriada con hielo de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (2,04 g, 5,95 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió *t*-BuOK (7,40 mL, 7,40 mmol, 1 M en THF). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 0,5 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de 4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilbenzaldehido (1,41 g, 2,99 mmol, Intermediario 114, etapa 3). A continuación, la solución se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El orgánico combinado se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–11 % de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el producto como un aceite amarillo (1,44 g). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500/502. $^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,26 – 7,22 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 5,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,18 (d, – = 6,8 Hz, 0,5H), 4,27 - 4,23 (m, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,71 – 3,67 (m, 3H), 2,28 – 2,21 (m, 3H).

[1559] Etapa 2: 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)acetaldehido

[1560] A una solución de 5-bromo-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-(2-metoxivinil)-3-metilanilina (1,29 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió ácido clorhídrico

concentrado (1,5 mL, 36 %) a –15 ºC. Después de 1 h, la solución se calentó hasta temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–11 % de EtOAc en éter de petróleo) proporcionó el producto como un aceite incoloro (890 mg). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 486/488.

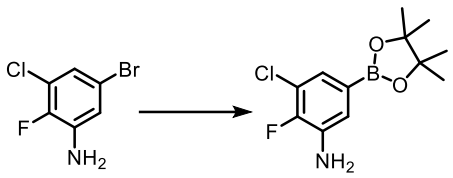
[1561] Etapa 3: 5-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina

[1562] A una solución de 2-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)acetaldehido (0,50 g, 1,0 mmol) en diclorometano (15 mL) en nitrógeno se añadió DAST (3,20 mL, 26,2 mmol) a –10 °C. La solución se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–7 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el producto como un sólido blanco (518 mg). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 508/510.

[1563] Etapa 4: 4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

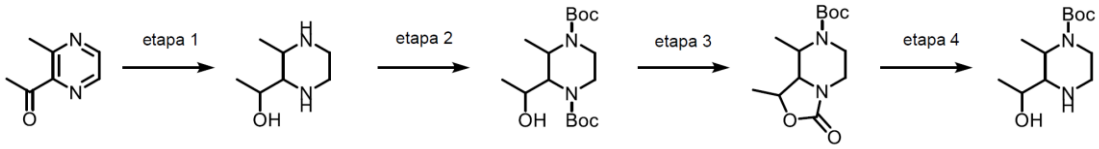
[1564] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metilanilina (518 mg, 1,02 mmol), $PdCl_2$(dppf) (140 mg, 0,18 mmol), $Pin_2B_2$ (712 mg, 2,80 mmol) y KOAc (0,30 g, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se agitó a 85 °C. Después de 7 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0–5 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el producto como un aceite incoloro (504 mg). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 556. $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$*, ppm*) δ 7,44 – 7,29 (m, 4H), 6,81 – 6,76 (m, 4H), 6,–1 – 5,72 (m, 2H), 4,47 - 4,26 (m, 4H), 3,77 (s, 6H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,27 – 2,26 (m, 12H).

[1565] **Intermediario 155:** 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



[1566] En nitrógeno, una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina (0,20 g, 0,89 mmol, Intermediario 135, etapa 1), $Pin_2B_2$ (339 mg, 1,34 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (65 mg, 0,090 mmol) y KOAc (175 mg, 1,78 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 mL) se agitó a 100 $^oC$ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–20 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el producto como un aceite amarillo (230 mg). LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 272.

[1567] **Intermediario 156:** 3-(1-hidroxietil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo




[1568] Etapa 1: 1-(3-metilpiperazin-2-il)etan-1-ol

[1569] En hidrógeno (20 atm), una mezcla de 1-(3-metilpirazin-2-il)etan-1-ona (10,0 g, 73,5 mmol) y $PtO_2$ (3,34 g, 14,7 mmol) en metanol (150 mL) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró en Celite. La torta de filtración se lavó con metanol, y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo claro (10 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 145.

[1570] Etapa 2: 2-(1-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

[1571] A una solución enfriada con hielo de 1-(3-metilpiperazin-2-il) etan-1-ol (10,0 g, 69,4 mmol) y DIPEA (57,2 mL, 347 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió una solución de $(Boc)_2O$ (45,4 g, 208 mmol) en diclorometano (100 mL) gota a gota. La solución se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. El orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0–10 % metanol en diclorometano) dio el producto como un aceite amarillo claro (15 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 345.

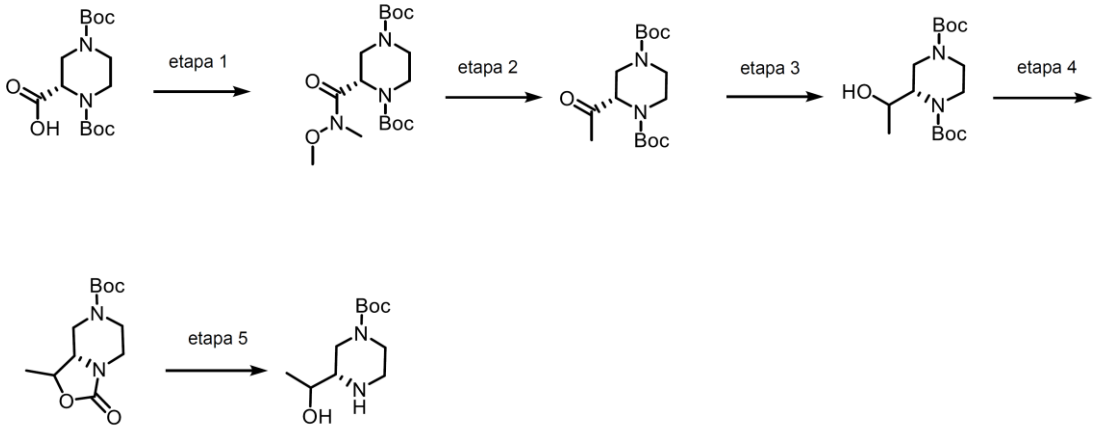
[1572] Etapa 3: 1,8-dimetil-3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

[1573] A una solución enfriada con hielo de 2-(1-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (5,00 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió NaH (1,16 g, 29,0 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en 3 porciones. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 3 h, se añadió la solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el producto crudo como un sólido marrón (3,5 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 271.

[1574] Etapa 4: 3-(1-hidroxietil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1575] A una solución de 1,8-dimetil-3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-a]pirazin-7(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, crudo) en etanol (60 mL) se añadió una solución de NaOH (2,60 g, 65,0 mmol) en agua (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 h. Se eliminó el etanol bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua. La solución se neutralizó hasta pH = 8 con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para dar el producto crudo como un sólido blanquecino (2,6 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 245.

[1576] **Intermediario 157:** (*S*)-3-((*S*)-1-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo




[1577] Etapa 1: (*S*)-2-(metoxi(metil)carbamoil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

[1578] En nitrógeno, una solución de ácido (*S*)-1,4-bis(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (5,01 g, 15,2 mmol), *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (1,63 g, 16,7 mmol), HATU (7,50 g, 19,7 mmol) y DIPEA (3,91 g, 30,3 mmol) en DCM (2 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la reacción una solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante se extrajo con DCM. El orgánico combinado se secó

en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–70 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el producto como un sólido blanco (5,41 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 374.

[1579] Etapa 2: (*S*)-2-acetilpiperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

[1580] A una solución enfriada con hielo de (*S*)-2-(metoxi(metil)carbamoil) piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (5,41 g, 14,5 mmol) en $Et_2O$ (50 mL) se añadió MeMgBr (24,2 mL, 3 M en $Et_2O$) en nitrógeno. Después de 2 h, la reacción se desactivó mediante solución saturada acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. El orgánico combinado se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) dio el producto como un sólido blanco (2,24 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 329.

[1581] Etapa 3: (*S*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo

[1582] A una solución enfriada con hielo de (*S*)-2-acetilpiperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,21 g, 6,70 mmol) en $CH_3OH$ (22 mL) se añadió $NaBH_4$ (380 mg, 10,1 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la reacción, y la reacción se concentró a vacío para eliminar el $CH_3OH$. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %–50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,21 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 331.

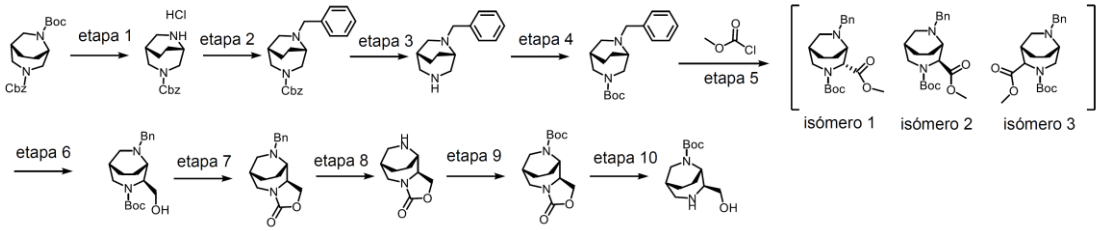
[1583] Etapa 4: (1*S*,8a*S*)-1-metil-3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazin-7(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

[1584] A una solución enfriada con hielo de (*S*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,28 g, 6,90 mmol) en THF (25 mL) se añadió NaH (553 mg, 13,8 mmol) en nitrógeno. La solución se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h, antes de la adición de solución saturada acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. El orgánico combinado se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-60 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,46 g). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 201.

[1585] Etapa 5: (3S)-3-(1-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1586] Una solución de (1*S*,8a*S*)-1-metil-3-oxotetrahidro-3*H*-oxazolo[3,4-*a*] pirazin-7(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (1,45 g, 5,67 mmol) y NaOH (2,27 g, 56,8 mmol) en EtOH (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y la solución resultante se concentró a vacío, y se filtró. El sólido se lavó con DCM, y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto crudo como un aceite blanco (1,48 g), que se usó sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 231.

[1587] **Intermediario 158:** (1*R*,4*S*,5*S*)-4-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo




[1588] Etapa 1: Sal HCl de (1*S*,5*S*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de bencilo

[1589] A una solución de (1*R*,5*S*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3,6-dicarboxilato de 3-bencil 6-(*terc*-butilo) (40,0 g, 111 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió HCl (40 mL, 4 M en 1,4-dioxano). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío para dar 43 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 261.

[1590] Etapa 2: (1*S*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de bencilo

[1591] Una solución de sal HCl de (1*S*,5*S*)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de bencilo (43 g, 146 mmol), bromuro de bencilo (23,6 mL, 198 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (42,0 g, 326 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (40 mL) se agitó a 80 ºC durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 50 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 351.

[1592] Etapa 3: (1*R*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano

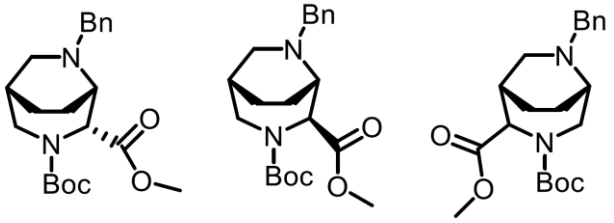
[1593] Una solución de (1*S*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de bencilo (30,0 g, 85,6 mmol) en TFA (300 mL) se agitó durante 3 h a 70 ºC. El

disolvente se concentró a vacío para dar 27 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 217.

[1594] Etapa 4: (1*S*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo

[1595] A una solución de (1*R*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano (27 g, 125 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (95,2 g, 437 mmol) en diclorometano (270 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (24,2 g, 187 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 16 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 317.

[1596] Etapa 5: (1*S*,4*S*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3,4-dicarboxilato de 3-(*terc*-butil) 4-metilo, (1*S*,4*R*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3,4-dicarboxilato de 3-(*terc*-butil) 4-metilo y (1*S*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-2,3-dicarboxilato de 3-(*terc*-butil) 2-metilo (mezcla de dos isómeros)




[1597] En nitrógeno, a una solución de (1*S*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 47 mmol) y $N^1$,$N^1$,$N^2$,$N^2$-tetrametiletano-1,2-diamina (11,0 g, 94,9 mmol) en éter dietílico (150 mL) se añadió *s*-BuLi (73,1 mL, 1,3 M en cHex) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a -55 °C. El sistema de reacción se volvió a enfriar hasta -78 °C y se añadió cloroformiato de metilo (11,2 g, 118 mmol) en éter dietílico (100 mL). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,2 g del isómero 1 (el primer pico), 1,7 g del isómero 2 (el segundo pico) y 2,0 g del isómero 3 (el *terc*er pico) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 375.

[1598] isómero 1: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,37 – 7,01 (m, 5H), 4,82 – 4,66 (m, 1H), 4,25 – 3,95 (m, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 5H), 3,52 – 3,47 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,61 – 2,49 (m, 1H), 2,20 – 1,98 (m, 2H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,43 (m, 3H), 1,37 (d, J = 15,0 Hz, 9H).

[1599] isómero 2: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,52 – 7,09 (m, 5H), 5,13 – 4,94 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,15 – 2,99 (m, 1H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 3H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 9H).

[1600] isómero 3: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,41 – 7,12 (m, 5H), 4,99 – 4,65 (m, 1H), 4,19 – 3,80 (m, 1H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 4H), 3,52 – 3,29 (m, 1H), 3,06 – 2,60 (m, 3H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 1,93 – 1,50 (m, 4H), 1,45 – 1,34 (m, 9H).

[1601] Etapa 6: (1*S*,4*S*,5*S*)-6-bencil-4-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo

[1602] En nitrógeno, a una solución de (1*S*,4*S*,5*S*)-6-bencil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3,4-dicarboxilato de 3-(*terc*-butil) 4-metilo (isómero 2, 1,6 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,7 mL, 2,5 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ºC. La mezcla se desactivó mediante $Na_2SO_4$•$10H_2O$ y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío para dar 1,4 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 347.

[1603] Etapa 7: (6*S*,9*S*,9a*S*)-10-bencilhexahidro-1*H*,3*H*-9,6-(epiminometano)oxazolo[3,4-*a*]azepin-3-ona

[1604] En nitrógeno, a una solución de (1*S*,4*S*,5*S*)-6-bencil-4-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió NaH (324 mg, 8,09 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-80 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 781 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 273.

[1605] Etapa 8: (6*S*,9*S*,9a*S*)-hexahidro-1*H*,3*H*-9,6-(epiminometano)oxazolo[3,4-*a*]azepin-3-ona

[1606] En hidrógeno (1 atm), una solución de (6*S*,9*S*,9a*S*)-10-bencilhexahidro-1*H*,3*H*-9,6-(epiminometano) oxazolo [3,4-*a*] azepin-3-ona (680 mg, 2,50 mmol) en alcohol

metílico (20,0 mL) se añadió Pd/C (136 mg). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos. El disolvente se evaporó a vacío para dar 475 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS: (ESI): $[M+H]^+$ = 183.

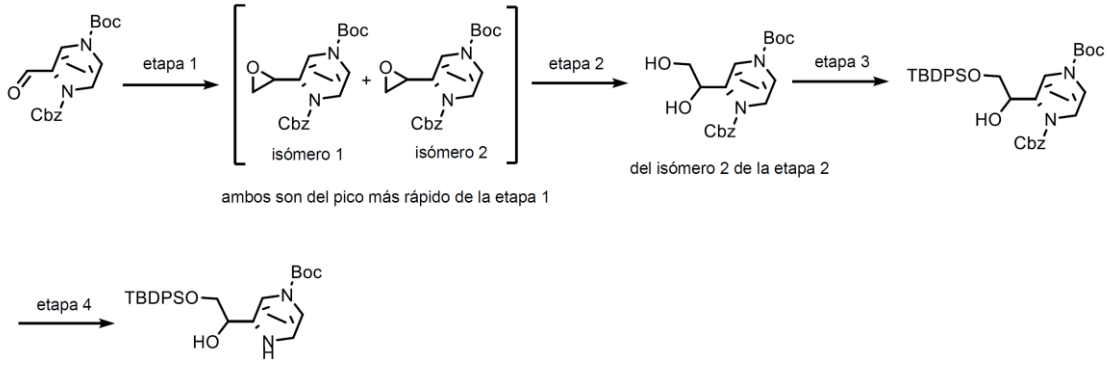
[1607] Etapa 9: (6*S*,9*S*,9a*S*)-3-oxohexahidro-1*H*,3*H*-9,6-(epiminometano)oxazolo[3,4-*a*]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo

[1608] Una solución de (6*S*,9*S*,9a*S*)-hexahidro-1*H*,3*H*-9,6-(epiminometano)oxazolo[3,4-*a*]azepin-3-ona (475 mg, 2,61 mmol), $(Boc)_2O$ (853 mg, 3,91 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina(1,01 g, 7,83 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 706 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 283.

[1609] Etapa 10: (1*R*,4*S*,5*S*)-4-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo

[1610] A una solución de (6*S*,9*S*,9a*S*)-3-oxohexahidro-1*H*,3*H*-9,6-(epiminometano) oxazolo[3,4-*a*]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo (173 mg, 0,610 mmol) en etanol (5,0 mL) se añadió NaOH (244 mg, 6,10 mmol) en agua (1,0 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 ºC. El disolvente se evaporó a vacío. El sólido se lavó con DCM varias veces. Las capas combinadas con DCM se evaporaron a vacío para dar 85 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 257. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1611] **Intermediario 159:** (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo




[1612] Etapa 1: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(oxiran-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (dos isómeros)

[1613] A una solución de yoduro de trimetilsulfonio (12,0 g, 58,9 mmol) en dimetil sulfóxido (100 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se añadió NaH (2,17 g, 54,3 mmol, 60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-formil-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (5,01 g, 13,4 mmol, intermediario 163, el pico más rápido de la etapa 2) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió a continuación, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se desactivó mediante una solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 0,83 g del isómero 1 (el pico más rápido) y 2,01 g del isómero 2 (el pico más lento) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 389.

[1614] Etapa 2: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(1,2-dihidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (isómero 2)

[1615] A una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(oxiran-2-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (1,96 g, 5,05 mmol) (isómero 2 de la última etapa) en tetrahidrofurano (18 mL) se añadió una solución acuosa de $H_2SO_4$ (10 %, 2 mL). Se agitó la solución a 50 ºC durante 16 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH ~10 mediante una solución acuosa de NaOH (10 %). A continuación, se añadió DIPEA (2,31 g, 17,9 mmol) y $(Boc)_2O$ (1,64 g, 7,59 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-4 % de MeOH / DCM) para dar 1,52 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 407.

[1616] Etapa 3: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (isómero 2)

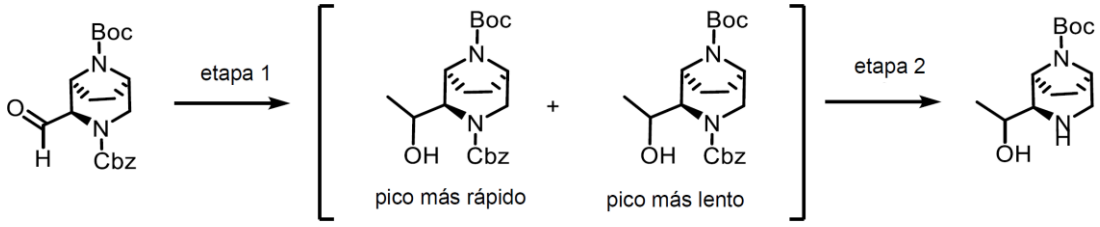
[1617] A una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(1,2-dihidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (1,51 g, 3,71 mmol), DMAP (0,91 g, 7,46 mmol) y DIPEA (2,45 g, 19,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (2,24 g, 8,15 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-25 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 2,22 g del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 645.

[1618] Etapa 4: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1619] En hidrógeno (1 atm), una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (2,22 g, 3,44 mmol) y Pd/C (10 %, 517 mg, 0,490 mmol) en alcohol metílico (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar 1,57 g (crudo) del compuesto del título como un sólido blanco crudo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 511. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1620] **Intermediario 160:** (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo




[1621] Etapa 1: (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo

[1622] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,2*R*,5*S*)-2-formil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (1,51 g, 4,01 mmol, intermediario 159, etapa 1, el pico más lento) en THF (15 mL) se añadió MeMgBr (10 mL, 3 M en $Et_2O$) a -40 ºC, y la mezcla se agitó durante 2 h a -40 ºC. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 - 45 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 780 mg del pico más rápido y 488 mg del pico más lento como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 391.

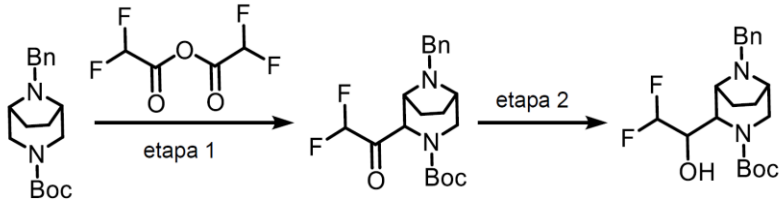
[1623] Etapa 2: (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1624] En hidrógeno, una solución de (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (2,74 g, 7,02

mmol) (el pico más rápido de la última etapa) en MeOH (18 mL) se añadió Pd/C (880 mg, 10 %), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío para dar 1,64 g (crudo) del compuesto del título como un sólido blanco LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 257.

[1625] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, los otros isómeros se prepararon a partir del pico más lento de la etapa 1.

[1626] **Intermediario 161:** (1*R*,5*S*)-8-bencil-2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de *terc*-butilo



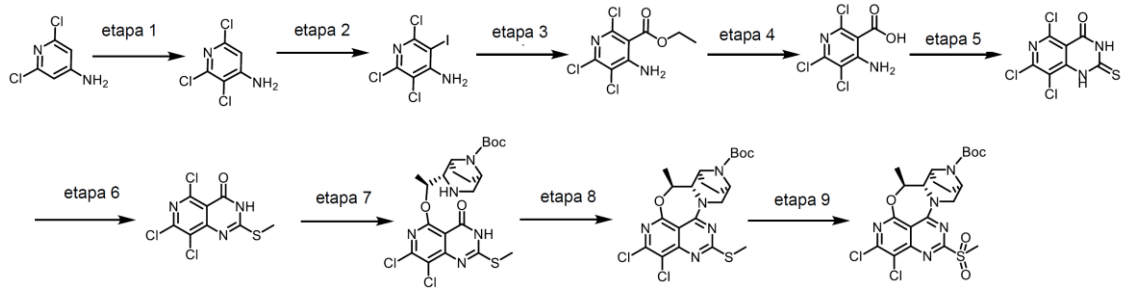

[1627] Etapa 1: (1*R*,5*S*)-8-bencil-2-(2,2-difluoroacetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

[1628] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,5*S*)-8-bencil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 6,61 mmol) y TMEDA (1,54 g, 13,3 mmol) en éter dietílico (20,0 mL) se añadió *s*-BuLi (10,2 mL, 1,3 M en Hex) a -78 ºC. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a -78 ˚C. A continuación, se añadió anhídrido 2,2-difluoroacético (2,88 g, 16,5 mmol) en éter dietílico (5,00 mL) a -78 ºC, y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 1,3 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 381.

[1629] Etapa 2: (1*R*,5*S*)-8-bencil-2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

[1630] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,5*S*)-8-bencil-2-(2,2-difluoroacetil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (6,0 g, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió $LiAlH_4$ (4,7 mL, 1 M en THF) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se desactivó mediante $Na_2SO_4$•$10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 4,6 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): M+H]$^+$ = 383. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1631] **Intermediario 162:** (5*S*,*5aS*,6*S*,9*R*)-1,2-dicloro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1632] Etapa 1: 2,3,6-tricloropiridin-4-amina

[1633] Una solución de 2,6-dicloropiridin-4-amina (20,0 g, 123 mmol) y NCS (16,4 g, 123 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) se agitó a 50 ºC durante 24 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua, y la solución resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El producto crudo se suspendió con éter/ EtOAc (10:1) y se filtró para dar 21 g del compuesto del título (crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 197.

[1634] Etapa 2: 2,3,6-tricloro-5-yodopiridin-4-amina

[1635] A una mezcla agitada de 2,3,6-tricloropiridin-4-amina (22 g, 111 mmol) en ACN (200 mL) se añadió NIS (30 g, 134 mmol) y TsOH (2,18 g, 11 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a 70 °C. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con $Na_2HSO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente: 0 %-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 35 g del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 323.

[1636] Etapa 3: 4-amino-2,5,6-tricloronicotinato de etilo

[1637] En atmósfera de monóxido de carbono, una solución de 2,3,6-tricloro-5-yodo-piridin-4-amina (8,0 g, 24,7 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,74 g, 2,47 mmol) y trietilamina (7,51 g, 74,2 mmol) en etanol (80 mL) se agitó durante 48 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/DCM) para proporcionar 3,7 g del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ =269.

[1638] Etapa 4: ácido 4-amino-2,5,6-tricloronicotínico

[1639] Una solución de 4-amino-2,5,6-tricloro-piridin-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 11 mmol) y NaOH (890 mg, 22 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (60 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se acidificó hasta pH ~3 con HCl. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración para dar 1,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 241.

[1640] Etapa 5: 5,7,8-tricloro-2-tioxo-2,3-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-4(1*H*)-ona

[1641] A una solución de ácido 4-amino-2,5,6-tricloropiridin-3-carboxílico (8,5 g, 35 mmol) y piridina (20 mL) en ACN (100 mL) se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (18,5 g, 141 mmol). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar 8,7 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 282.

[1642] Etapa 6: 5,7,8-tricloro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona

[1643] A una mezcla agitada de 5,7,8-tricloro-2-sulfaniliden-1H,3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (8,7 g, 31 mmol) y NaOMe (4,99 g, 92,4 mmol) en DMF (100 mL) se añadió $CH_3I$ (3,06 g, 21,6 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua, y la solución resultante se extrajo con $CH_2Cl_2$. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío para dar 6,3 g (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 296.

[1644] Etapa 7: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((7,8-dicloro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1645] En nitrógeno, a una solución de (1S,2S,5R)-2-((S)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (156 mg, 0,610 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió NaH (81 mg, 2,02 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se añadió 5,7,8-tricloro-2-metilsulfanil-3H-pirido[4,3-d] pirimidin-4-ona (0,20 g, 0,67 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-60 % de EA/PE) para proporcionar 180 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 516.

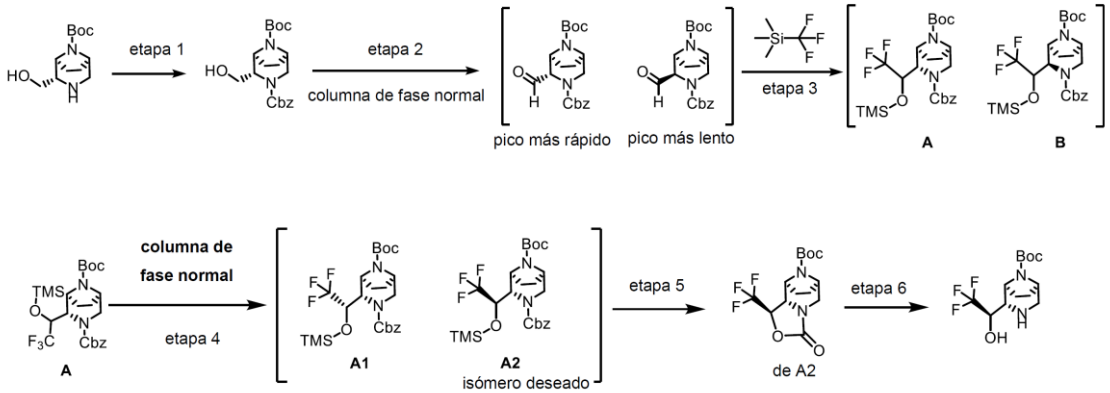
[1646] Etapa 8: (5*S*,*5aS*,6*S*,9*R*)-1,2-dicloro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1647] A una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((7,8-dicloro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 3,87 mmol) y DIPEA (2,5 g, 19 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió BOPCl (2,95 g, 11,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 1,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 498.

[1648] Etapa 9: (5*S*,*5aS*,6*S*,9*R*)-1,2-dicloro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1649] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,*5aS*,6*S*,9*R*)-1,2-dicloro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (0,050 g, 0,10 mmol) en acetato de etilo (2 mL) se añadió m-CPBA (17,3 mg, 0,10 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (gradiente: 0 %-20 % de EtOAc /éter de petróleo) para dar 45 mg como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 530.

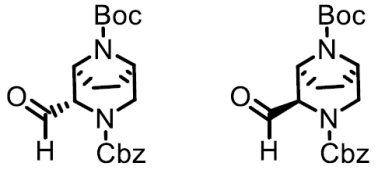
[1650] **Intermediario 163:** (1R,2S,5S)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo




[1651] Etapa 1: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo

[1652] A una solución de (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 20,6 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (5,33 g, 41,3 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió CbzCl (4,57 g, 26,9 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 7,7 g del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 377.

[1653] Etapa 2: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-formil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo y (1*R*,2*R*,5*S*)-2-formil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo



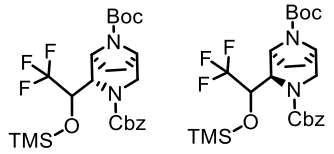

pico más rápido pico más lento

[1654] En nitrógeno, a una solución de dicloruro de oxalilo (18,4 mL, 2 M en DCM) en diclorometano (10 mL) se añadió DMSO (5,73 g, 73,5 mmol) en diclorometano (10,0 mL) a -78 ºC. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 ºC. A continuación, se añadió (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(hidroximetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (6,9 g, 18 mmol) en diclorometano (70 mL) a -78 ºC, y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió trietilamina (11,1 g, 110 mmol) a -78 ºC. El sistema de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 1 h adicional. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,46 g del pico más rápido y 2,9 g del pico más lento como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 375. Nota: el material crudo no se epimeriza.

[1655] **Pico más rápido:** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,43 (d– J = 3,8 Hz, 1H), 7,38 - 736 (s, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,57 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,16 – 3,20 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,79 – 1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[1656] **Pico más lento:** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,58 (s, 1H), 7,45 – 7,23 (m, 5H), 5,15 – 5,00 (m, 2H), 4,76 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,60 -4,64 (m, 1H), 4,22 – 3,98 (m, 1H), 3,75 – 3,58 (m, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 2,09 – 1,80 (m, 2H), 1,82 – 1,52 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

[1657] Etapa 3: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo y (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo

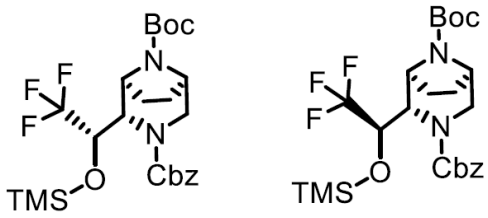



**A** **B**

[1658] Una solución de (1*R*,2*S*,5*S*)-2-formil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (pico más rápido de la etapa 2) (1,46 g, 3,90 mmol), trimetil(trifluorometil)silano (1,11 g, 7,82 mmol) y LiOAc (258 mg, 3,90 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (15,0 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 2 g (crudo) del **compuesto A** como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 517.

[1659] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, 3,80 g del **compuesto B** crudo se prepararon a partir de 2,80 g del pico más lento de la etapa 2.

[1660] Etapa 4: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo y (1*R*,2*S*,5*S*)-2-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo




**A1** **A2**

**isómero deseado**

[1661] La mezcla de diastereómeros de (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (6,5 g crudo, compuesto A de la última etapa) se separó mediante

cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 3,2 g del compuesto A1 (el pico más rápido) y 810 mg del compuesto A2 (el pico más lento, isómero deseado) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 517.

[1662] **Compuesto A1:** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,46 – 7,11 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,38 (d, J = 46,1 Hz, 1H), 4,24 – 3,93 (m, 3H), 3,17 – 2,83 (m, 1H), 2,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,09 (s, 9H).

[1663] **Compuesto A2:** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,49 – 7,19 (m, 5H), 4,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 29,2 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,69 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 27,8 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 9,6 Hz, 9H), 0,07 (s, 9H).

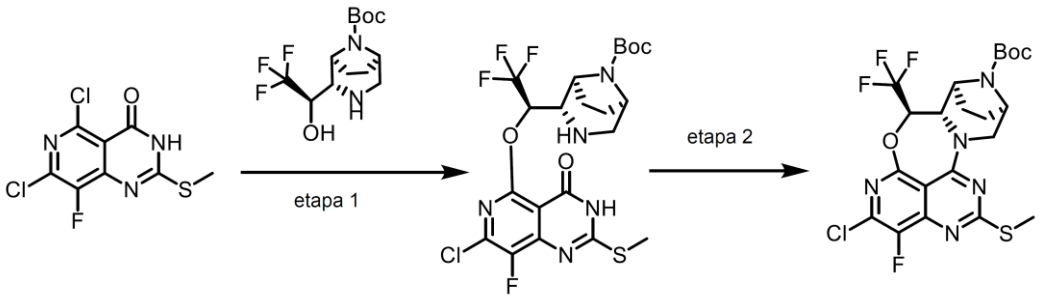
[1664] Etapa 5: (1*R*,6*S*,9*R*,9a*S*)-3-oxo-1-(trifluorometil)hexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazolo[3,4-*a*]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo

[1665] Una solución de (1*R*,2*S*,5*S*)-2-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil) oxi) etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (compuesto A2 de la última etapa) (0,80 g, 1,6 mmol) y TBAF (1,60 mL, 1 M en THF) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sistema de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 480 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 337.

[1666] Etapa 6: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1667] A una solución de (1*R*,6*S*,9*R*,9a*S*)-3-oxo-1-(trifluorometil)hexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazolo[3,4-*a*]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo (480 mg, 1,4 mmol) en etanol (5,0 mL) se añadió NaOH (571 mg, 14,3 mmol) en agua (1,0 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80 $^o$C. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y la suspensión se filtró. El disolvente se evaporó a vacío para dar 460 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 311. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 3,95 (br, 2H), 3,67 (br, 1H), 2,90-2,80 (br, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,25 (br, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,82-1,52 (m, 3H), 1,40 (s, 9H).

[1668] **Intermediario 164:** (5R,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



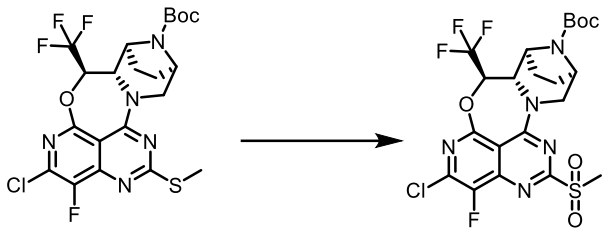

[1669] Etapa 1: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*R*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1670] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,2*S*,5*S*)-2-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo [3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (460 mg, 1,5 mmol, intermediario 163) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se añadió NaH (356 mg, 8,90 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (621 mg, 2,22 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 1,10 g (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 554.

[1671] Etapa 2: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

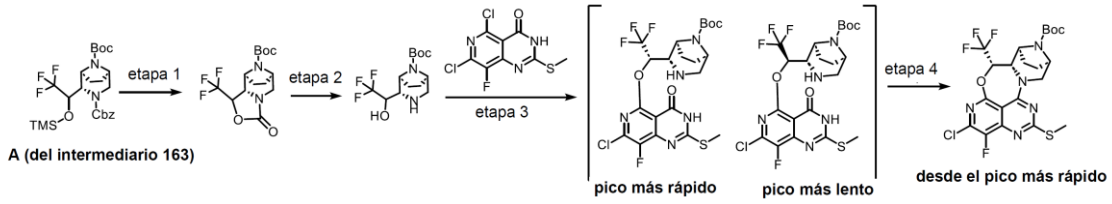
[1672] Una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*R*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 1,3 mmol), BOPCl (1,2 g, 5,06 mmol) y DIPEA (2,46 g, 19,0 mmol) en diclorometano (15,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-25 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 548 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 536. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 5,74 – 5,69 (m, 1H), 5,24 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 18,1 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,89 (s, 4H), 1,46 (s, 9H).

[1673] **Intermediario 165:** (5R,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



[1674] En nitrógeno, a una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio°)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,0 mg, 0,150 mmol, intermediario 164) en acetato de etilo (2,0 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (77,2 mg, 0,450 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 51,0 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 568.

[1675] **Intermediario 166:** (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1676] Etapa 1: (6S,9R,9aS)-3-oxo-1-(trifluorometil)hexahidro-1H,3H-6,9-epiminooxazolo[3,4-a]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo

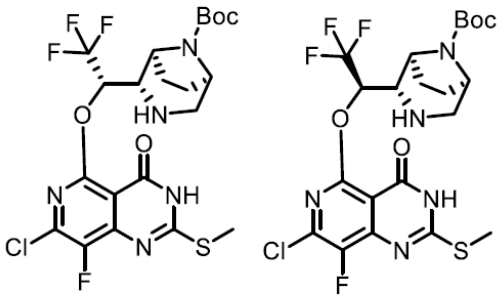
[1677] A una solución de (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (2,00 g, 3,87 mmol, intermediario 163, etapa 3, compuesto A) en tetrahidrofurano (15,0 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,90 mL, 1 M en THF) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sistema de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar

1,80 g (contaminante menor TBAF) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 337.

[1678] Etapa 2: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1679] Una solución de (6*S*,9*R*,9a*S*)-3-oxo-1-(trifluorometil)hexahidro-1*H*,3*H*-6,9-epiminooxazolo[3,4-*a*]azepin-10-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 5,05 mmol) y NaOH (2,01 g, 50,2 mmol) en etanol (25,0 mL) y agua (5,0 mL) se agitó durante 1 h a 80 ºC. El sólido se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío para dar 850 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 311. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1680] Etapa 3: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo **y** (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*R*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo




**pico más rápido** **pico más lento**

[1681] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se añadió NaH (232 mg, 5,81 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ºC. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (405 mg, 1,45 mmol) a 0 ºC, y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente, la reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo y a continuación, 10 % de MeOH / DCM) para dar 0,40 g del **pico más rápido** (fracción EtOAc / éter de petróleo) y 0,17 g del **pico más lento** (fracción MeOH / DCM) como sólido amarillos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 554.

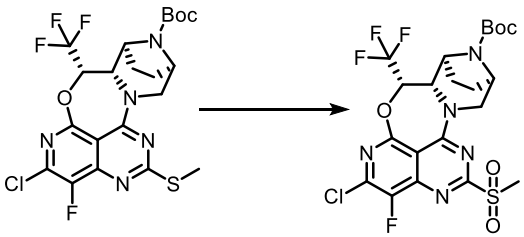
[1682] **Pico más rápido:** $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ 5,41 (s, 1H), 4,15 – 3,91 (m, 3H), 3,28 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,39 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,75 – 1,64 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

[1683] **Pico más lento:** $^1$H RMN (3–0 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,06 - 5,63 (m, 1H), 4,13 – 3,94 (m, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,59 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,28 – 2,05 (m, 1H), 1,85 – 1,61 (m, 3H), 1,41 (d, J = 9,7 Hz, 9H).

[1684] Etapa 4: (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1685] Una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo y (1*S*,2*S*,5*R*)-2-((*R*)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (el pico más rápido de la última etapa) (400 mg, 0,724 mmol), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (735 mg, 2,89 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,40 g, 10,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (10,0 mL) se agitó durante 8 h a 60 ºC. El sólido se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 0,080 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 536.

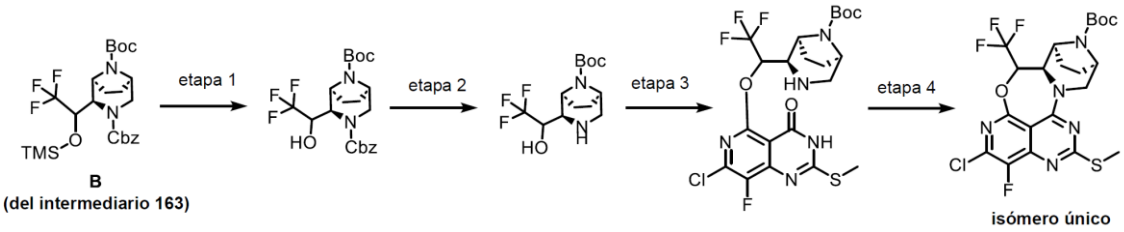
[1686] **Intermediario 167:** (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1687] En nitrógeno, a una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (0,080 g, 0,15 mmol) en acetato de etilo (2,0 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (77,2 mg, 0,450 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 51,0 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 568.

[1688] **Intermediario 168:** (5aR,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1689] Etapa 1: (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (mezcla de dos isómeros, ~1:15 mediante FRMN)

[1690] A una solución de (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (intermediario 163, etapa 3, compuesto B) (3,80 g, 7,36 mmol) en tetrahidrofurano (40,0 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (7,4 mL, 1 M en THF) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sistema de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 2,4 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 445.

[1691] Etapa 2: (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1692] En hidrógeno (1 atm), a una solución de (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-3,8-dicarboxilato de 8-(*terc*-butil) 3-bencilo (2,35 g, 5,29 mmol) en alcohol metílico (30,0 mL) se añadió Pd/C (522 mg, 10 %). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó a vacío para dar 1,6 g (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 311.

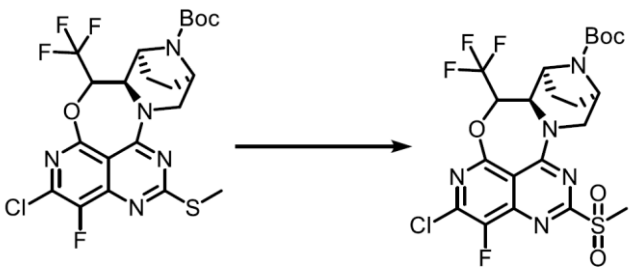
[1693] Etapa 3: (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1694] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,2 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 mL) se añadió NaH (774 mg, 19,4 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ºC. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido [4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (1,35 g, 4,82 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El sistema de reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para dar 1,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 554.

[1695] Etapa 4: (5a*R*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1696] Una solución de (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5-il)oxi)-2,2,2-trifluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 2,7 mmol), cloruro bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (2,76 g, 10,9 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (5,25 g, 40,7 mmol) en diclorometano (30 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 764 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 536. Nota: sólo se obtuvo un isómero.

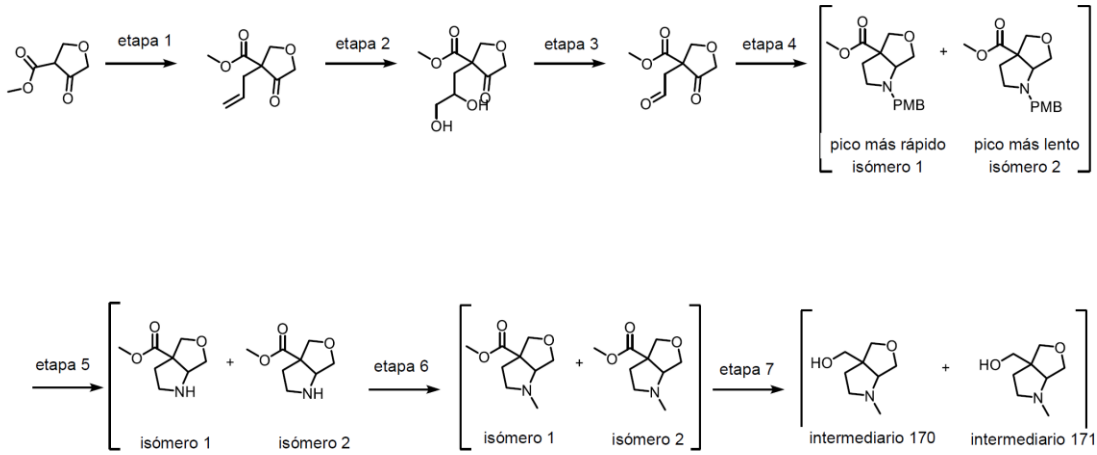
[1697] **Intermediario 169:** (5aR,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1698] En nitrógeno, a una solución de (5aR,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

metanonafto[1,8-ab] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 1,3 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (679 mg, 3,93 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 430 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 568.

[1699] **Intermediarios 170 y 171:** (1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-il)metanol (dos isómeros)




[1700] Etapa 1: 3-alil-4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo

[1701] En nitrógeno, una mezcla de 4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (25,0 g, 173 mmol), 3-bromoprop-1-eno (45,0 mL, 520 mmol) y $K_2CO_3$ (47,9 g, 347 mmol) en tetrahidrofurano (600 mL) se agitó durante la noche a 60 ºC. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (20,3 g, 63,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 185. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 5,80 – 5,61 (m, 1H), 5,18 – 5,03 (m, 2H), 4,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H). $^{13}$C RMN (101 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 210,45, 169,08, 132,80, 119,79, 73,40, 70,75, 59,20, 53,17, 36,08.

[1702] Etapa 2: 3-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo

[1703] A una solución de 3-alil-4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (5,00 g, 27,2 mmol) y NMO (6,36 g, 54,3 mmol) en acetona (40 mL) y agua (5 mL) se añadió $K_2OsO_4.2H_2O$ (500 mg, 1,36 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 6 horas a

temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ sólido. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (6,50 g, crudo) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 219.

[1704] Etapa 3: 4-oxo-3-(2-oxoetil)tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo

[1705] A una mezcla de 3-(2,3-dihidroxipropil)-4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (6,50 g, crudo) en acetona (54 mL) y agua (6 mL) se añadió $NaIO_4$ (8,82 g, 41,2 mmol) a 0 °C y se agitó durante 3 horas a 50 °C. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en diclorometano, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (4,20 g, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 187.

[1706] Etapa 4: 1-(4-metoxibencil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-carboxilato de metilo (dos isómeros)

[1707] A una solución de 4-oxo-3-(2-oxoetil) tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (2,00 g, crudo) y (4-metoxifenil)metanamina (1,47 g, 10,7 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió $NaBH_3CN$ (2,03 g, 32,2 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar una mezcla de isómeros (990 mg, 31,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Dos isómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna: CHIRALPAK IH, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hex (0,1 % de DEA) -H–C, fase móvil B: IPA--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: isocrático 70; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 6,443; RT2 (min): 8,6-; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 0,5 mL; cantidad de corridas: 21) para dar el **isómero 1** (340 mg, 10,9 % de rendimiento, el pico más rápido) y el **isómero 2** (300 mg, 9,60 % de rendimiento, el pico más lento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 292.

[1708] Etapa 5: tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-carboxilato de metilo (dos isómeros)

[1709] En hidrógeno, una mezcla de 1-(4-metoxibencil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-carboxilato de metilo (340 mg, 1,16 mmol, **isómero 1 de la última etapa**) y 10 % de Pd/C (124, mg, 0,120 mmol) en metanol (30 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró en celite. El filtrado se concentró a

vacío para dar el compuesto del título (230 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 172.

[1710] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, el **isómero 2** (200 mg, crudo) se preparó a partir del **isómero 2 de la última etapa** (300 mg, 1,03 mmol) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 172.

[1711] Etapa 6: 1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-carboxilato de metilo (dos isómeros)

[1712] A una mezcla de tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-carboxilato de metilo (100 mg, crudo, **isómero 1 de la última etapa**) y poliformaldehido (87,2 mg, 0,968 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (618 mg, 2,92 mmol) en porciones a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (140 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 186.

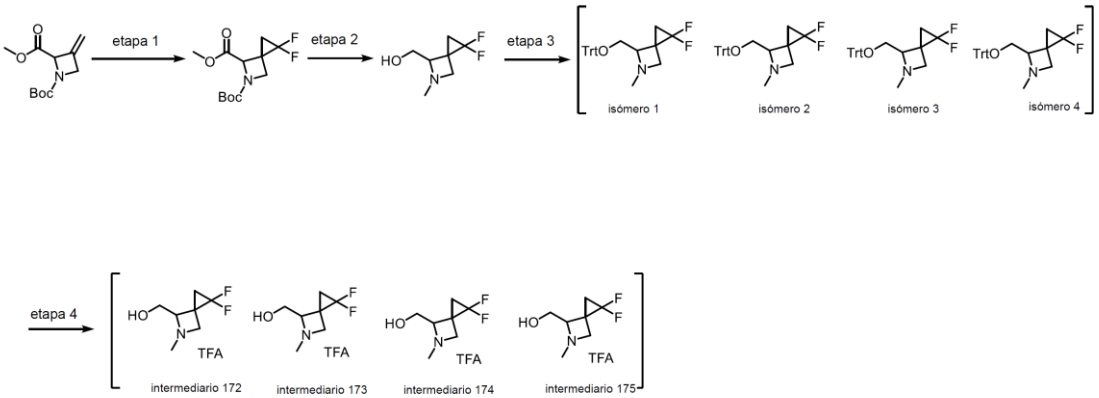
[1713] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, el **isómero 2** (150 mg, crudo) se preparó a partir del **isómero 2 de la última etapa** (100 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 186.

[1714] Etapa 7: (1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-il)metanol (dos isómeros)

[1715] A una solución de 1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-carboxilato de metilo (140 mg, crudo, **isómero 1 de la última etapa**) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió $LiAlH_4$ (solución 2,5 M en tetrahidrofurano, 0,3 mL, 0,750 mmol) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró en celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el **intermediario 170** (90,0 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 158.

[1716] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, el **intermediario 171** (100 mg, crudo) se preparó a partir del **isómero 2 de la última etapa** (150 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 158.

[1717] **Intermediarios 172, 173, 174, y 175:** (1,1-difluoro-5-metil-5-azaspiro[2.3] hexan-4-il)metanol (4 isómeros)







[1718] Etapa 1: 1,1-difluoro-5-azaspiro[2.3]hexano-4,5-dicarboxilato de 5-(*terc*-butil) 4-metilo

[1719] Una solución de 3-metilenazetidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (750 mg, 3,30 mmol), $TMSCF_3$ (1,88 g, 13,2 mmol) y NaI (248 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (5,00 mL) se agitó durante la noche a 70 ºC. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 541 mg (59,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 278.

[1720] Etapa 2: (1,1-difluoro-5-metil-5-azaspiro[2.3]hexan-4-il)metanol

[1721] En nitrógeno, a una solución de 1,1-difluoro-5-azaspiro[2.3]hexano-4,5-dicarboxilato de 5-(*terc*-butil) 4-metilo (541 mg, 1,95 mmol) en tetrahidrofurano (5,00 mL) se añadió $LiAlH_4$ (1,9 mL, 1 M en THF) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 60 ºC. La mezcla se desactivó mediante $Na_2SO_4.10H_2O$ y se filtró. El disolvente se eliminó soplando $N_2$ para dar 259 mg (81,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite crudo amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 164.

[1722] Etapa 3: 1,1-difluoro-5-metil-4-((tritiloxi)metil)-5-azaspiro[2.3]hexano

[1723] A una solución de (1,1-difluoro-5-metil-5-azaspiro[2.3]hexan-4-il)metanol (259 mg, 1,59 mmol) y $Et_3N$ (482 mg, 4,77 mmol) en diclorometano (5,00 mL) se añadió (clorometanotriil)tribenceno (663 mg, 2,38 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar

61,0 mg del **pico más rápido** (mezcla de dos isómeros) y 326 mg del **pico más lento** (mezcla de dos isómeros) como sólidos amarillos. El pico más rápido se separó mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil: hex (0,5 % de $NH_3$-MeOH 2 M)--HP–, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: isocrático 99; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 5,907; RT2 (min): 6,8-; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 0,3 mL; cantidad de corridas: 24) para dar 20,0 mg (3,10 % de rendimiento) del isómero 1 y 23 mg (3,60 % de rendimiento) del isómero 2. El pico más lento se separó mediante HPLC preparativa quiral (columna: SB 2 cm hex (0,05 % de DEA): IPA=1000: 1; fase móvil A: hex (0,1 % de DEA)--H–C, fase móvil B: IPA--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: isocrático 1000: 1; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 12,27; RT2 (min): 16.–; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; cantidad de corridas: 10) para dar 113 mg (17,6 % de rendimiento) del isómero 3 y 105 mg (16,3 % de rendimiento) del isómero 4.

[1724] **Isómero 1:** $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 7,42 – 7,36 (m, 6H), 7,35 – 7,33 (m, 6H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,90 – 2,83 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,47 – 1,42 (m, 2H).

[1725] **Isómero 2:** $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 7,41 – 7,37 (m, 6H), 7,35 – 7,33 (m, 6H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,47 – 1,42 (m, 2H).

[1726] **Isómero 3:** $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 7,40 – 7,32 (m, 12H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 3,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,35 – 3,29 (m, 1H), 3,16 – 3,12 (m, 1H), 3,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,84 – 2,81 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,40 – 1,33 (m, 2H).

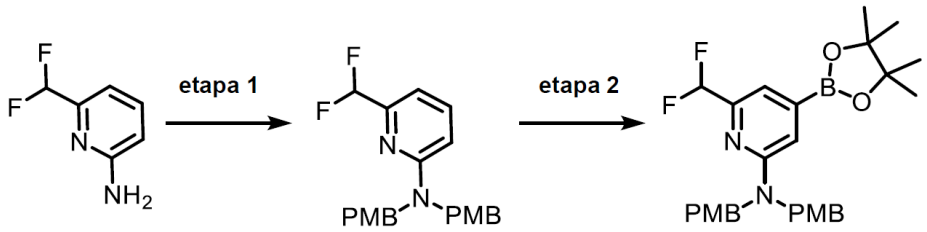
[1727] **Isómero 4:** $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 7,40 – 7,32 (m, 12H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 3,39 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,16 – 3,12 (m, 1H), 3,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,84 – 2,81 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,42 – 1,29 (m, 2H).

[1728] Etapa 4: (1,1-difluoro-5-metil-5-azaspiro[2.3]hexan-4-il)metanol

[1729] A una solución de 1,1-difluoro-5-metil-4-((tritiloxi)metil)-5-azaspiro[2.3]hexano (20,0 mg, 0,0500 mmol) (isómero 1 de la etapa 3) en diclorometano (1,50 mL) se añadió TFA (0,500 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío para dar 44,0 mg (crudo) del **intermediario 172** como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 164. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[1730] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, los **intermediarios 173, 174, y 175** se prepararon a partir de los isómeros 2, 3, y 4, respectivamente, de la etapa 3.

[1731] **Intermediario 176**: 6-(difluorometil)-*N,N-bis*(4-metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



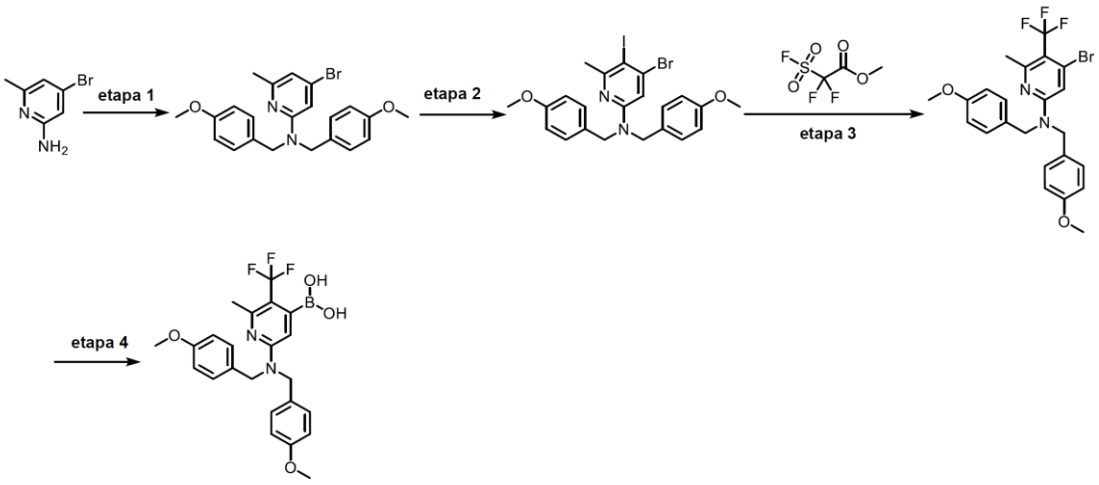

[1732] Etapa 1: 6-(difluorometil)-*N,N-bis*(4-metoxibencil)piridin-2-amina

[1733] A una solución de 6-(difluorometil)piridin-2-amina (200 mg, 1,39 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 278 mg, 6,94 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMBCl (541 mg, 3,47 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (500 mg, 93,7 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 385.

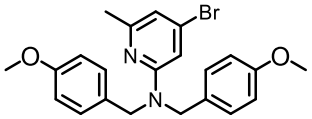
[1734] Etapa 2: 6-(difluorometil)-*N,N-bis*(4-metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

[1735] En nitrógeno, una solución de $Pin_2B_2$ ’661 mg, 2,60 mmol)’ 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (69,8 mg, 0,260 mmol) y dímero metoxi(ciclooctadieno)iridio(I) (86,2 mg, 0,130 mmol) en hexano (30 mL) se agitó durante 10 minutos a 50 ºC para dar una solución rojo oscuro. A continuación, se añadió una suspensión de 6-(difluorometil)-*N,N-bis*(4-metoxibencil)piridin-2-amina (500 mg, 1,3 mmol) en hexano (10 mL), y se agitó la mezcla durante 3 horas a 50 ºC. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (370 mg, 55,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 511. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 7,23 – 7,12 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,98 – 6,55 (m, 6H), 4,70 (s, 4H), 3,72 (s, 6H), 1,26 (s, 12H).

**Intermediario 177:** ácido (6-(bis(4-metoxibencil) amino)-2-metil-3-(trifluorometil) piridin-4-il) borónico

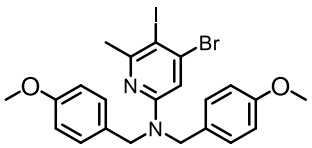



[1736] Etapa 1: 4-bromo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina



[1737] En nitrógeno, a una solución de 4-bromo-6-metilpiridin-2-amina (1,0 g, 5,35 mmol) se añadió NaH (535 mg, 13,4 mol, suspensión al 60 % en aceite) a 0 ºC. Se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió PMBCl (1,85 g, 11,8 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 1 hora adicional. La reacción se desactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,20 g, 94,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 427.

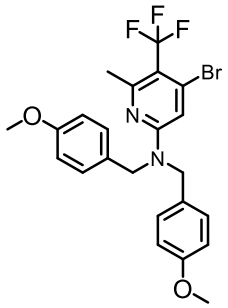
[1738] Etapa 2: 4-bromo-5-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina



[1739] Una solución de 4-bromo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (2,10 g, 4,91 mmol) y NIS (1,11 g, 4,91 mmol) en ácido acético (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se desactivó mediante agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El

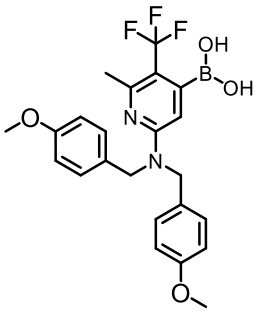
residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (2,60 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 553.

[1740] Etapa 3: 4-bromo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[1741] En nitrógeno, una solución de 4-bromo-5-yodo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-amina (2,58 g, 4,66 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acetato de metilo (5,94 mL, 46,6 mmol) y CuI (8,86 g, 46,6 mmol) en *N*, *N*-dimetilacetamida (25 mL) se agitó a 90 ºC durante 1 hora. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. La capa orgánica se secó en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (1,92 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 495.

[1742] Etapa 4: ácido (6-(bis(4-metoxibencil) amino)-2-metil-3-(trifluorometil) piridin-4-il) borónico

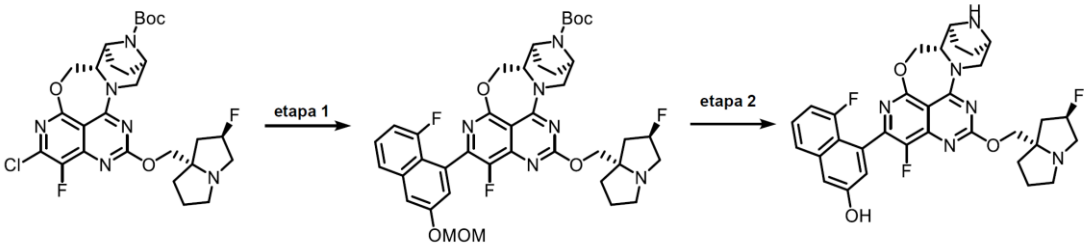


En nitrógeno, a una solución de 4-bromo-*N*, *N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-5-(trifluorometil) piridin-2-amina (1,83 g, 3,69 mmol) y borato de triisopropilo (1,28 mL, 5,54 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una solución de *n*-BuLi (2,77 mL, 1,6 M en hexano) a -78 ºC, y se agitó la mezcla a -78 ºC durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas

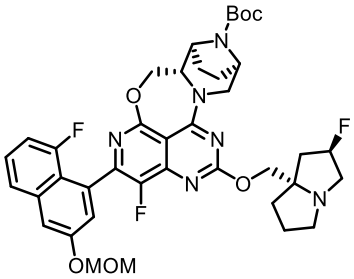
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (562 mg, 31,3 % de rendimiento) como un aceite blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 461.

[1743] COMPUESTOS

[1744] **Ejemplo 1:** Compuesto 1

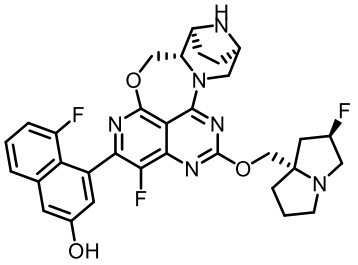



[1745] Etapa 1: (5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1746] En nitrógeno, una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (40,6 mg, 0,0700 mmol, **intermediario 9**), $Pd(PPh_3)_4$ (39,5 mg, 0,0300 mmol), 2-(8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (34,1 mg, 0,100 mmol, **intermediario 25**), $Cs_2CO_3$ (66,9 mg, 0,210 mmol) y $H_2O$ (0,5 mL) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó durante 1,5 h a 95 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (40,6 mg, 77,7 %) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 750.

[1747] Etapa 2: 5-fluoro-4-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol (Compuesto 1)



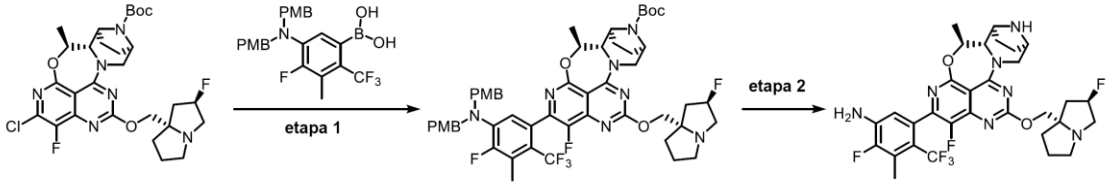
[1748] Una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (40,6 mg, 0,0542 mmol) en TFA (1 mL) y DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente:14 de B a 48 de B en 7 min; 254 nm; $R_{T1}$: 6,7) para dar 12,3 mg del compuesto del título (37,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 604. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 10,18 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 2H), 7,22 – 6,86 (m, 2H), 5,50 – 5,08 (m, 1H), 4,86- 4,76 (m, 1H), 4,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 2H), 3,61 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,16 – 2,99 (m, 4H), 2,88 – 2,89 (m, 2H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,49 (m, 7H).

[1749] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el Ejemplo **1**.

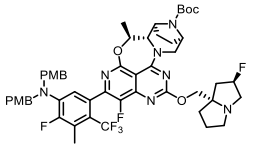
| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 2 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 8,21 – 8,14 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 – 7,48 (m, 4H), 5,28 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,58 – 4,31(m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 3H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,16 – 3,01 (m, 4H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,50 (m, 7H). | 606 |

| | | |
|---|---|---|
| 3 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 10,12 (s, 1H), 7,87 – 7,85 (m, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 39,0, 2,6 Hz, 1H), 5,56 – 5,09 (m, 1H), 4,94 – 4,73 (m, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 10,3, 5,6 Hz, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,74 (d, J = 46,7 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,16 – 2,99 (m, 4H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,09 – 1,92 (m, 3H), 1,83 – 1,51 (m, 7H). | 611 |
| 4 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ 8,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 1H), 5,27 (d, J = 54 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 12,9, 2,2 Hz, 1H), 4,51-4,35 (m, 2H), 4,21 – 4,17 (m, 1H), 4,01 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,78-3,69 (m, 3H), 3,51 – 3,59 (m, 3H), 3,15-3,01 (m, 3H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,82 (q, J = 8,5, 8,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,92– 1,66 (m, 7H). | 593 |
| 5 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ 9,89 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,26 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,78 - 4,28 (m, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 4H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,46 – 2,33 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,94-1,65 (m, 7H), 0,92 - 0,83 (m, 3H). | 615 |

[1750] **Ejemplo 6:** Compuesto 6



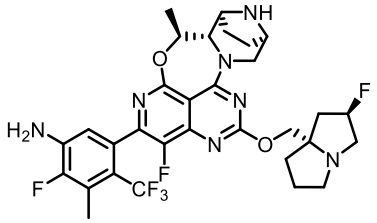

[1751] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1752] En nitrógeno, una solución de ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (161 mg, 0,338 mmol, **intermediario 20**), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,2 mg, 0,131 mmol, **intermediario 12**), $K_3PO_4$ (1,6 mL, 1,5 M en agua) y cataCxium A Pd G3 (19,9 mg, 0,0300 mmol) en THF (8 mL) se agitó durante 6 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción

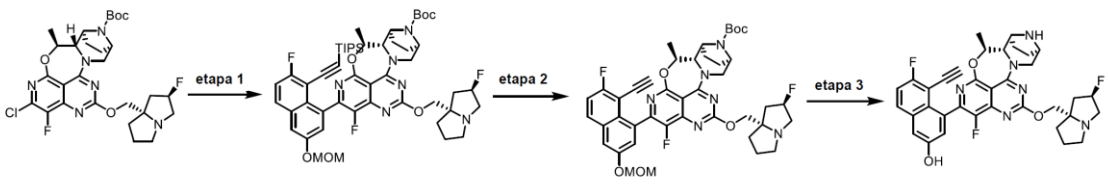
se diluyó con $H_2O$ (5 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con MeOH/DCM (0-10 %) para proporcionar 130 mg (77,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 990.

[1753] Etapa 2: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 6)

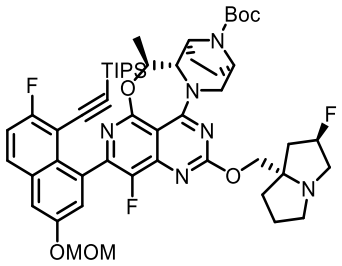


[1754] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,130 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 50 ºC durante 3 horas y a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna Xbridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 33 % de B a 59 % de B en 10 min, 59 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 7,35) para proporcionar 29,1 mg (33,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 650. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,28 (d, J = 55,5 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 4H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,70 – 1,50 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

[1755] **Ejemplo 7:** Compuesto 7

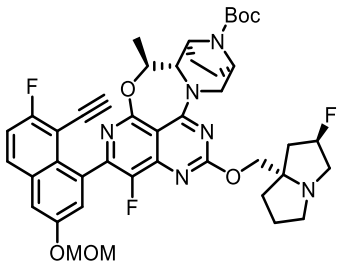


[1756] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1757] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0,470 mmol, **intermediario 12**), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano (363 mg, 0,710 mmol, **intermediario 43**), cataCxium A Pd G3 (68,9 mg, 0,0900 mmol) y $K_3PO_4$ (0,6 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (5 mL) se agitó durante 3 h a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-7 % de MeOH / DCM) para dar 315 mg (70,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 943.

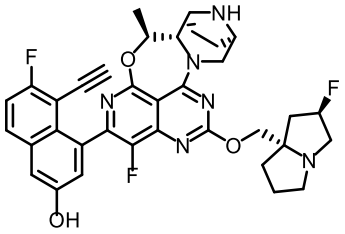
[1758] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1759] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (315 mg, 0,334 mmol) y

CsF (257 mg, 1,69 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (320 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 787.

[1760] Etapa 3: 5-etinil-6-fluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol (Compuesto 7)



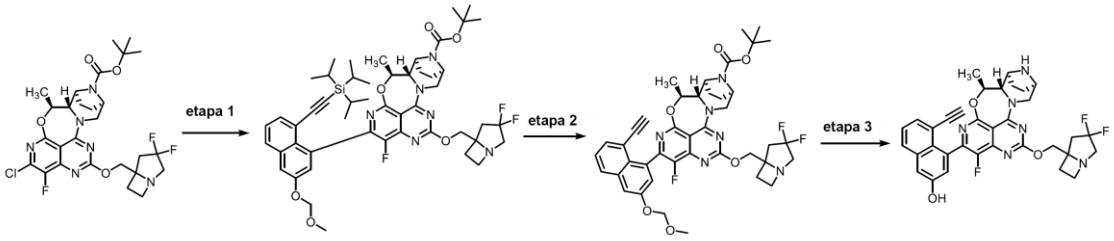

[1761] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-etinil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (311 mg, 0,390 mmol) y HCl/1,4 -dioxano (1,0 mL, 4 M) en ACN (3 mL) se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~ 8 con $NaHCO_3$. El sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-70 % de $CH_3OH$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 116,1 mg (45,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 643. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 10,13 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,23 – 5,09 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,96-1,77 (m, 5H), 1,69-1,57 (m, 3H), 1,53 – 1,41 (m, 3H).

[1762] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para los Ejemplos **6** y **7.**

| Cmpto. N.° | $^1$H RMN | MS $(M+H)^+$ |
|---|---|---|
| 8 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 8,22 – 8,14 (m, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 7,76 – 7,47 (m, 4H), 5,43 – 5,05 (m, 2H), 4,64 – 4,64 (m, 1H), 4,17 – 3,91 (m, 3H), 3,65 – 3,41 (m, 2H), 3,19 – 2,93 (m, 4H), 2,91 – 2,75 (m, 1H), 2,24 – 1,92 (m, 3H), 1,92 – 1,34 (m, 5H). | 619 |
| 9 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 10,22 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 7,47- 7,38 (m, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 7,21 – 6,91 (m, 2H), 5,28 (d, J = 54,2 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 2H), 3,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,92 – 2,74 (m, 2H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,81 (dd, J = 22,8, 11,2 Hz, 4H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 2H), 1,44 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 3H). | |
| 10 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 9,95 – 9,79 (m, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 1H), 7,03 – 6,78 (m, 1H), 5,45 – 5,00 (m, 2H), 4,64 – 4,39 (m, 1H), 4,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,63 – 3,40 (m, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 4H), 2,89 – 2,74 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,32 – 2,09 (m, 2H), 2,07 – 1,92 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 4H), 1,72 – 1,49 (m, 3H), 1,46 – 1,35 (m, 3H), 1,22 (s, 1H), 1,00 – 0,89 (m, 1H), 0,86 – 0,71 (m, 2H). | 629 |
| 11 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 10,11 (s, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 7,16 – 6,95 (m, 1H), 5,39 – 5,08 (m, 2H), 4,56 – 4,39 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,16 – 2,95 (m, 4H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,19 – 1,94 (m, 3H), 1,90 – 1,51 (m, 7H), 1,49 – 1,37 (m, 3H). | 625 |
| 12 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,71-6,63 (m, 1H), 5,56-5,27 (m, 3H), 5,07 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,18 – 3,00 (m, 4H),2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 3H),1,88 – 1,72 (m, 4H), 1,79 -1,61 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 568 |
| 13 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,37 – 5,19 (m, 3H), 5,00 – 4,89 (m, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,00 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 4H), 1,50 (d, J = 14,3 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 582 |

| | | |
|---|---|---|
| 14 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ 7,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,36- 5,18 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 12,8, 2,6 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,17 – 2,96 (m, 4H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,71 (m, 4H), 1,72 – 1,50 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 636 |
| 15 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 6,67 – 6,48 (m, 3H), 5,37 – 5,19 (m, 1H), 5,10 – 5,01 (m, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 4,11 – 3,95 (m, 3H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 4H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,16 – 1,90 (m, 3H), 1,88 – 1,70 (m, 4H), 1,68 – 1,50 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H) | 654 |
| 16 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 6,57 (s, 1H), 6,41 – 6,16 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,41 – 5,16 (m, 1H), 5,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,13 – 3,86 (m, 3H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 1H), 3,16 – 2,93 (m, 4H), 2,88 – 2,68 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,19 – 1,90 (m, 3H), 1,89 – 1,71 (m, 4H), 1,69 – 1,49 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 632 |
| 17 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 6,55 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,45 – 6,30 (m, 3H), 5,41 – 5,29 (m, 1H), 5,12 – 5,03 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,14 – 3,92 (m, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 1,90 – 1,73 (m, 4H), 1,71 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 636 |
| 18 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 6,53 – 6,30 (m, 1H), 5,45 – 5,15 (m, 3H), 5,15 – 5,00 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,05 – 3,87 (m, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,13 – 3,05 (m, 4H), 2,92 – 2,67 (m, 2H), 2,32 – 2,11 (m, 4H), 2,07 –2,02 (m, 2H), 1,89 – 1,71 (m, 4H), 1,70 – 1,57 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 600 |

[1763] **Ejemplo 19:** Compuesto 19




[1764] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1765] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,250 mmol, **intermediario 13, el pico más rápido**), triisopropil((6-

(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)silano (311 mg, 0,630 mmol, **intermediario 26**), cataCxium A Pd G3 (36,6 mg, 0,0500 mmol) y $K_3PO_4$ (0,5 mL, 1,5 M en agua) en THF (2,5 mL) se agitó a 60 ºC durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 215 mg (92,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =929.

[1766] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-2-(8-etinil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

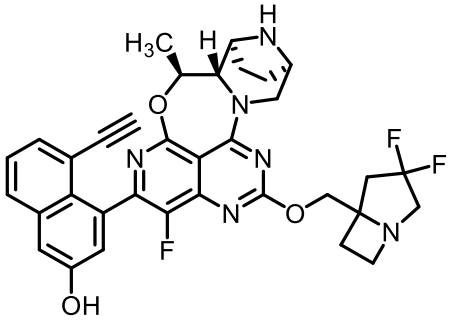
[1767] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg, 0,230 mmol) y CsF (341 mg, 2,24 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 181 mg (96,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 773.

[1768] Etapa 3: 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-etinilnaftalen-2-ol (Compuesto 19)

[1769] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-2-(8-etinil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,220 mmol) en HCl/1,4 -dioxano (0,8 mL, 4 M) y ACN (2,5 mL) se agitó a 0 ºC durante 1 h y a continuación, se concentró a vacío a 0 ºC. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 83,1 mg (59,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 629. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 10,09 (s, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,16 – 6,95 (m, 1H), 5,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,57 – 4,40 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,75 (d, J = 87,3

Hz, 1H), 3,59 – 3,41 (m, 3H), 3,27 – 2,76 (m, 5H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,46 – 2,23 (m, 3H), 1,92 – 1,49 (m, 4H), 1,43 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

[1770] **Ejemplo 20:** Compuesto 20



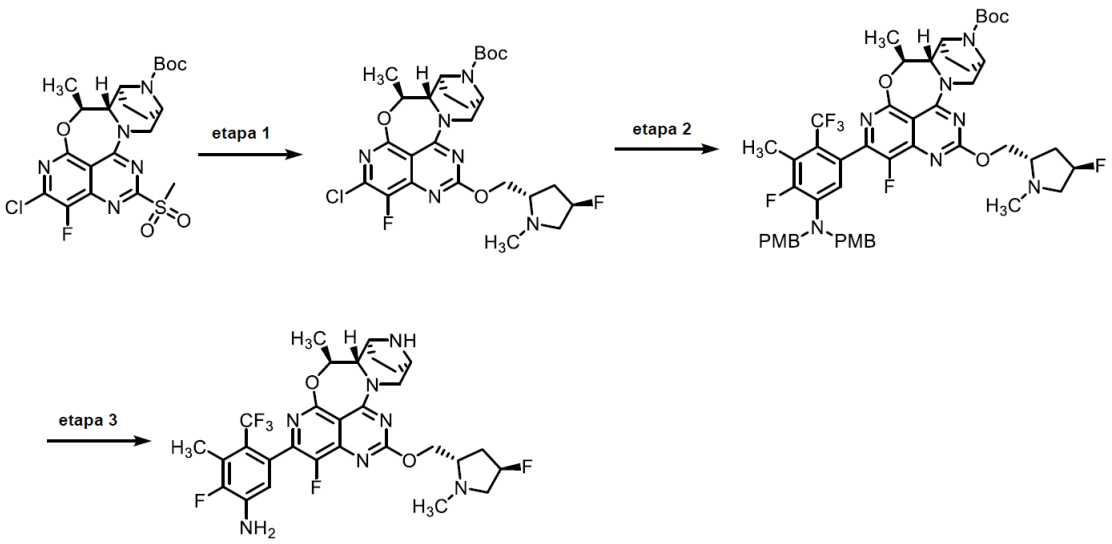
[1771] De forma análoga al procedimiento descrito para el **ejemplo 19**, se prepararon 84,4 mg del **ejemplo 20** a partir de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,250 mmol, **intermediario 13, el pico más lento**). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 629. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 10,10 (s, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,15 – 6,97 (m, 1H), 5,21 – 5,10 (m, 1H), 4,58 – 4,41 (m, 1H), 4,40 – 4,22 (m, 2H), 3,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,90 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 2H), 3,27 – 2,97 (m, 4H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,46 – 2,23 (m, 3H), 1,95 – 1,50 (m, 4H), 1,43 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

[1772] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para los Ejemplos **19** y **20.**

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 21 (Isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 8,23 – 8,14 (m, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 7,76 – 7,47 (m, 4H), 5,21 – 5,08 (m, 1H), 4,65 – 4,47 (m, 1H), 4,39 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 3,99 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,65 – 3,43 (m, 3H), 3,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,12 – 3,00 (m, 2H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 2,47 – 2,24 (m, 3H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,78 – 1,52 (m, 3H), 1,44 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (s, 1H). | 623 |
| 21 (Isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 8,23 – 8,14 (m, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,77 – 7,47 (m, 4H), 5,22 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,57 (m, 1H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,28 – 2,99 (m, 4H), 2,75 – 2,54 (m, 1H), 2,48 – 2,24 (m, 3H), 2,05 – 1,62 (m, 4H), 1,46 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,23 (s, 1H). | 623 |

| | | |
|---|---|---|
| 22 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 8,29 – 8,14 (m, 2H), 7,74 – 7,50 (m, 3H), 5,21 – 5,11 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 4,51 – 4,24 (m, 2H), 4,08 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 3,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 22,5, 15,5 Hz, 1H), 2,98-2,78 (m, 2H),2,72-2,61 (m, 2H),2,43 – 2,30 (m, 3H), 1,85 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,68 – 1,59 (m, 3H), 1,45 (t, J = 6,8 Hz, 3H). | 630 |
| 23 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,69 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 8,5, 6,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 2H), 3,49 – 3,16 (m, 2H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,74 – 2,53 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,31-2,29(m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (s, 1H), 1,60 (dd, J = 23,7, 8,2 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 586 |
| 23 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,69 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 5,7, 2,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 1H), 4,40 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 5,4, 4,2 Hz, 2H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,12 – 2,98 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,27 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,2-2,1 (m, 3H),1,85-1,74 (m, 1H), 1,60 (dd, J = 23,7, 8,2 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 586 |
| 24 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 8,25 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,61 – 3,44 (m, 3H), 3,28 – 3,03 (d, J = 14,3 Hz, 4H), 2,71 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 4H), 1,81 (s, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H) | 654 |
| 25 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6, *ppm*): δ 9,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 12 Hz, J =4 Hz, 1H), 4,66 – 4,54 (m, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 2H), 3,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,46 – 2,33 (m, 3H), 1,84 (m 1H), 1,67 (m, 3H), 1,46 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 605 |

[1773] **Ejemplo 26:** Compuesto 26




[1774] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1775] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,190 mmol, **intermediario 11**) y ((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (31,1 mg, 0,230 mmol, **intermediario 35**) en tolueno (1 mL) se añadió *t*-BuONa (37,4 mg, 0,390 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-4 % de MeOH en DCM) para dar 112 mg (85,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 567.

[1776] Etapa 2: (5S,5aS,6S,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1777] En nitrógeno, una mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (25,3 mg, 0,0400 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (50,0 mg, 0,105 mmol, **intermediario 20**), $K_3PO_4$ (1,5 M en $H_2O$, 0,2 mL) y cataCxium A Pd G3 (6,5 mg, 0,0100 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL)

se agitó a 60 ºC durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 12 mg (23,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 965.

[1778] Etapa 3: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 26)

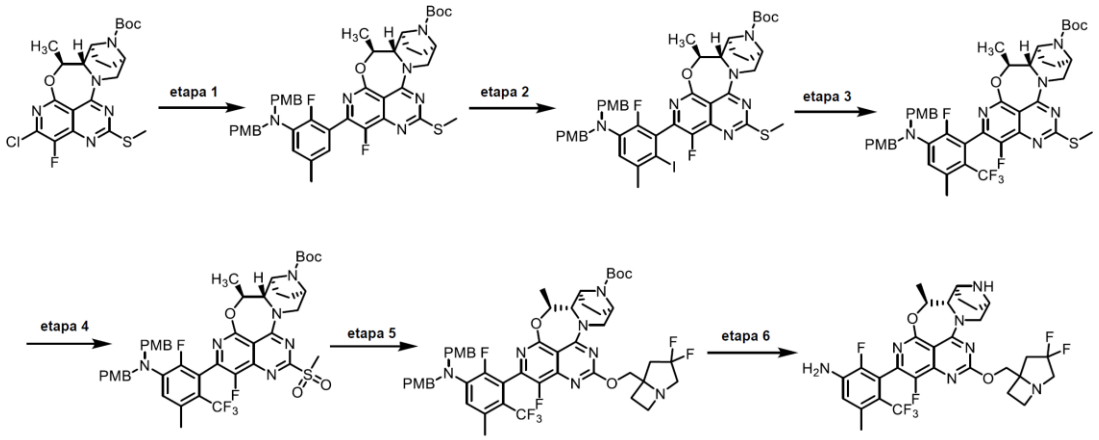
[1779] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (12,0 mg, 0,0100 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 mL) se agitó a 50 ºC durante 1 hora. Se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 um; fase móvil A: agua($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 31 % de B a 53 % de B en 8 min; 53 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_T$ (min): 8) para proporcionar 2,5 mg (32,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 624. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,54 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,32 – 5,07 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,22 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,44 (m, 3H).

[1780] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el Ejemplo **26**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 27 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 8,22 – 8,15 (m, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,76 – 7,47 (m, 4H), 5,13 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 13,8, 7,7, 6,8 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 2H), 3,98 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,15 – 3,00 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,72 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 6H), 1,44-1,26 (m, 4H). | 663 |

| | | |
|---|---|---|
| 28 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 9,88 (s, 1H), 7,63 – 7,63 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,26 – 7,24 (m, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 1H), 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,16 – 5,11 (m, 1H), 4,66 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,54 – 4,51 (m, 2H), 3,96 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,44 (s, 1H), 3,04 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,39 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,32 – 2,04 (m, 1H), 1,83 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,73 – 1,61 (m, 3H), 1,60 (s, 2H), 1,56 – 1,36 (m, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 2H). | 585 |
| 29 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,61 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,69 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,36 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,05-3,01 (m, 3H), 2,99 – 2,84 (m, 2H), 2,45 – 2,40 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,28 – 2,06 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,44 (dd, J = 6,3 Hz, 3H). | 636 |
| 30 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 9,46 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,30 – 8,23 (m, 1H), 7,90 – 7,71 (m, 3H), 5,21 – 5,07 (m, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 2H), 4,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,73 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,54 (m, 8H), 1,53 – 1,42 (m, 4H). | 630 |
| 31 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 6,60 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,61 (m, 6H), 3,50 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 6H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,31 (m, 1H). | 648 |
| 32 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,85 – 7,73 (m, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,68 – 6,40 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,16 – 5,00 (m, 1H), 4,59 – 4,45 (m, 3H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 1,97 – 1,70 (m, 6H), 1,70-1,51 (m, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 839 |

[1781] **Ejemplo 33**: Compuesto 33



[1782] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1783] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,620 mmol, **intermediario 10**), 2-fluoro-*N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y (612 mg, 0,124 mmol, **intermediario 19**), $K_3PO_4$ (0,5 mL, 1,5 M en $H_2O$) y cataCxium A Pd G3 (90,8 mg, 0,120 mmol) en THF (2,5 mL) se agitó durante 3 h a 60 ºC. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 219 mg (43,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 811.

[1784] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1785] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (206 mg, 0,250 mmol) en AcOH (2,5 mL) se añadió NIS (63,9 mg, 0,280 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 203 mg (85,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 937.

[1786] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1787] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de

*terc*-butilo (195 mg, 0,210 mmol), $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (1,30 g, 3,12 mmol) y Cu en polvo (200 mg, 3,14 mmol) se agitó durante 30 min a 90 ºC. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 149 mg (81,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 879.

[1788] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1789] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (129 mg, 0,150 mmol) y m-CPBA (76,1 mg, 0,440 mmol) en EtOAc (3 mL) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NaHCO_3$ ac. saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 120 mg (89,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 911.

[1790] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1791] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (101 mg, 0,110 mmol) y ((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol (21,0 mg, 0,130 mmol, **intermediario 6**) en PhMe (2,5 mL) se añadió t-BuONa (21,0 mg, 0,220 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la solución resultante se añadió agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-

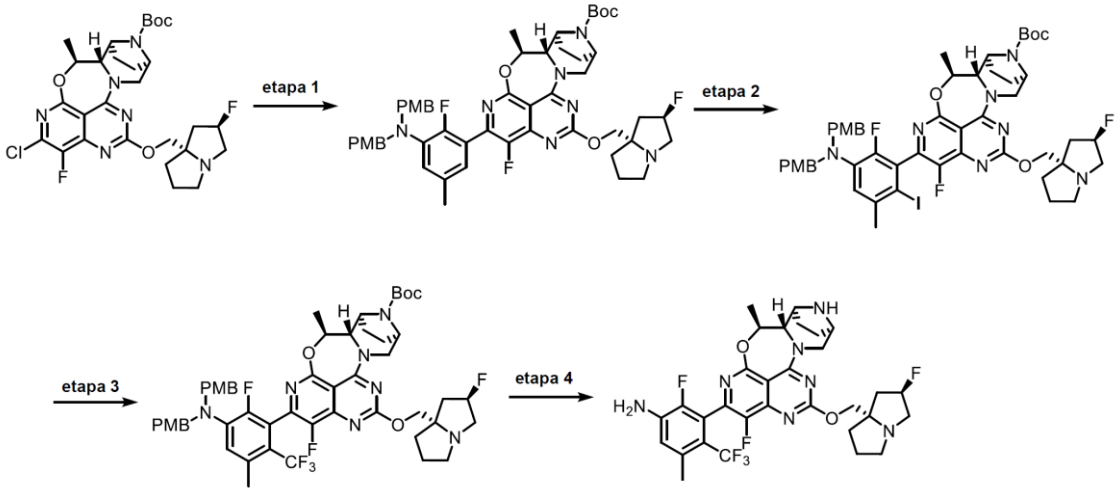
7 % de MeOH/DCM) para dar 88,0 mg (80,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 994.

[1792] Etapa 6: 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 33)

[1793] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (88,0 mg, 0,0900 mmol) en TFA (2,5 mL) se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-90 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 23,5 mg (40,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 654. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,19 – 5,07 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 4,00 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,53 (d, J = 5,9, 5,3 Hz, 2H), 3,23 -3,07 (m, 4H), 2,73 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,24 (m, 6H),1,85 (s, 1H), 1,72-1,67 (m, 3H), 1,57-1,44 (m, 3H)

[1794] Este compuesto se evaluó como una mezcla de diastereómeros.

[1795] **Ejemplo 34:** Compuesto 34




[1796] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1797] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (410 mg, 0,690 mmol, **intermediario 12**), 2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (680 mg, 1,39 mmol, **intermediario 19**), $K_3PO_4$ acuoso (0,5 mL, 1,5 M en $H_2O$) y cataCxium A Pd G3 (102 mg, 0,140 mmol) en THF (2,5 mL) se agitó durante 3 h a 60 °C. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH/DCM) para dar 383 mg (59,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 922.

[1798] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1799] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (371 mg, 0,400 mmol) y NIS (90,7 mg, 0,400 mmol) en ácido acético (2,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se desactivó con $Na_2S_2O_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-9 % de MeOH/DCM) para dar 144 mg (34,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1048.

[1800] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1801] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (133 mg, 0,130 mmol),

$Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (794 mg, 1,90 mmol) y Cu (123 mg, 1,92 mmol) en DMF (2,5 mL) se agitó durante 30 min a 90 ºC. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente del disolvente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 86,0 mg (68,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 990.

[1802] Etapa 4: 2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 34)

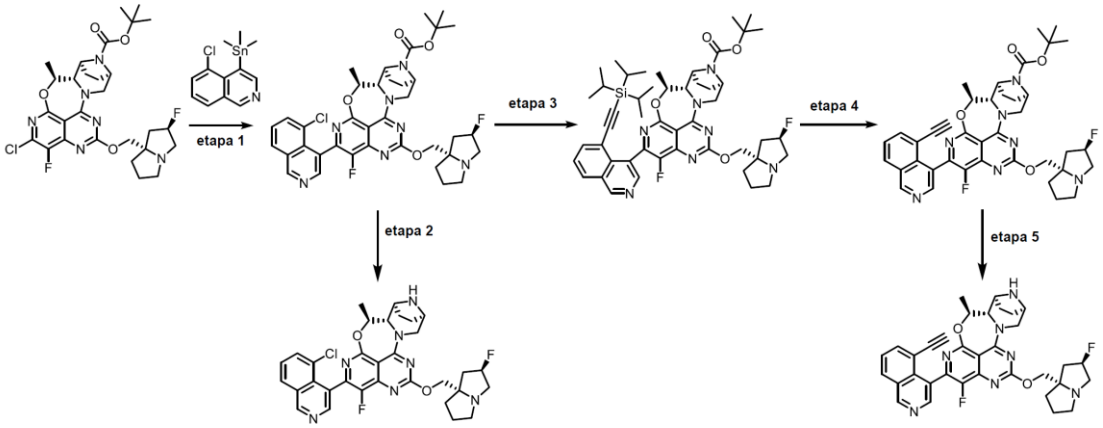
[1803] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (72,1 mg, 0,0729 mmol) en TFA (3,5 mL) se agitó a 50 ºC durante 4 horas y a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente del disolvente: 0-40 % de MeOH en agua (0,1 % de FA)) para proporcionar 1,2 mg (2,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 650. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 8,22 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,18-5,05 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 10,3, 4,7 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,35-2,31 (m, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,00 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 1,88-1,46 (m, 7H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[1804] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el Ejemplo **34**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 35 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 7,37 (dd, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,16-5,03 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,17 – 3,96 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 3H), 3,01 – 2,93 (m, 1H), 2,91 – 2,83 (m, 1H),2,29 – 2,23 (m, 1H),2,01 (s, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 4H), 1,65 – 1,52 (m, 3H), 1,59 – 1,42 (m, 3H). | 636 |

| | | |
|---|---|---|
| 36 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,14 - 4,99 (m, 1H), 4,72 - 4,54 (m, 2H), 4,44 – 4,11 (m, 5H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,34 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 2,07 – 1,75 (m, 8H). | 636 |

[1805] **Ejemplo 38 y 39:** Compuestos 38 y 39




[1806] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-cloroisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1807] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,250 mmol, **intermediario 12**), 5-cloro-4-(trimetilestanil)isoquinolina (301 mg, 0,920 mmol, **intermediario 21**), BINAP (31,6 mg, 0,0500 mmol), CuI (14,4 mg, 0,0800 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (19,5 mg, 0,0300 mmol) en tolueno (2 mL) se agitó a 90 ºC durante la noche. La mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (2*20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-100 % de ACN en agua (0,1 % de FA)) para dar 145 mg (79,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =720.

[1808] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-cloroisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno (Compuesto 38)

[1809] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-cloroisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 mg, 0,0300 mmol) en HCl/1,4-dioxano (0,3 mL, 4 M) y ACN (1 mL) se agitó a 0 ºC durante 1,5 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío a 0 ºC. El residuo se ajustó a pH~8 con $NaHCO_3$ (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 7,4 mg (42,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 620. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 9,53 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 36,9 Hz, 1H), 8,33 – 8,26 (m, 1H), 7,97 – 7,88 (m, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 5,41 – 5,03 (m, 2H), 4,64 – 4,44 (m, 1H), 4,09 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,70 – 3,53 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 3,16 – 2,91 (m, 4H), 2,89 – 2,75 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,08 – 1,92 (m, 2H), 1,90 – 1,50 (m, 7H), 1,43 (t, J = 5,7 Hz, 3H).

[1810] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-2-(5-((triisopropilsilil)etinil)isoquinolin-4-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1811] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-cloroisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,150 mmol, **de la etapa 1**), etiniltriisopropilsilano (139 mg, 0,760 mmol), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (7,90 mg, 0,0300 mmol), X-Phos (43,8 mg, 0,0900 mmol) y $Cs_2CO_3$ (99,7 mg, 0,310 mmol) en ACN (2 mL) se agitó a 95 ºC durante la noche, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-18 % de MeOH / DCM) para dar 40,0 mg (30,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =866.

[1812] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-etinilisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1813] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-2-(5-((triisopropilsilil)etinil)isoquinolin-4-il)-

5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (37,1 mg, 0,0400 mmol) y CsF (64,9 mg, 0,424 mmol) en DMF (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 29,2 mg del compuesto del título (74,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 710.

[1814] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-etinilisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno (Compuesto 39)

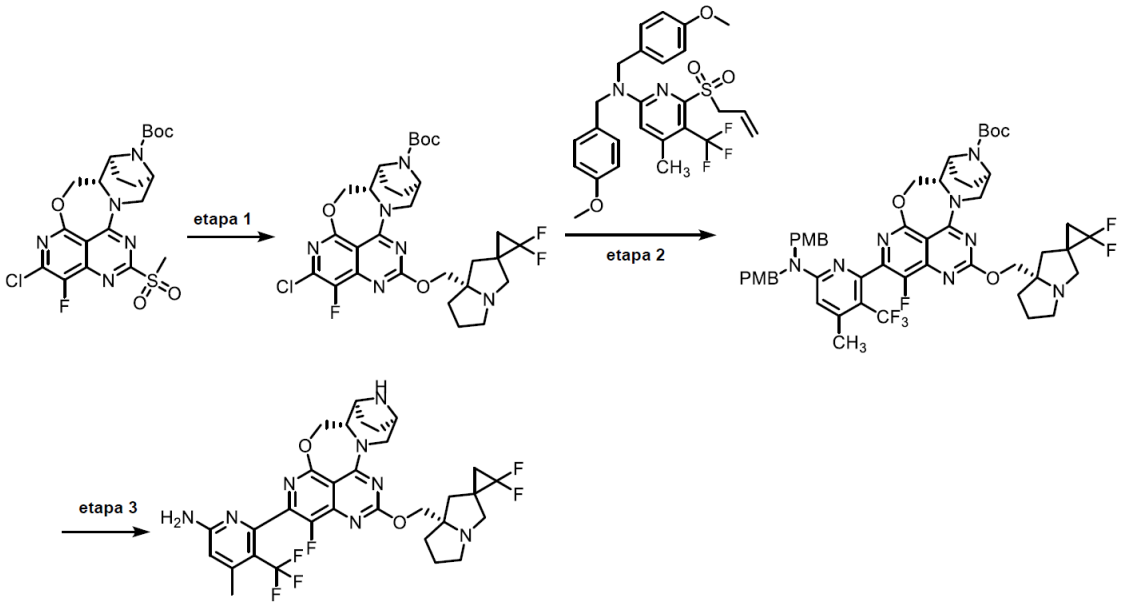
[1815] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-etinilisoquinolin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (21,3 mg, 0,0300 mmol) en HCl/1,4-dioxano (0,5 mL, 4 M) y ACN (1,5 mL) se agitó a 0 °C durante 1,5 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío a 0 °C. La mezcla se ajustó a pH ~ 8 con $NaHCO_3$ (ac.) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 7,9 mg (42,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 610. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$, *ppm*) $\delta$ 9,49 (s, 1H), 8,49 (d, J = 29,7 Hz, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 1H), 7,84 – 7,70 (m, 1H), 5,46 – 5,00 (m, 2H), 4,61 – 4,37 (m, 1H), 4,16 – 3,80 (m, 4H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,25 – 2,94 (m, 4H), 2,90 – 2,69 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,92 (m, 2H), 1,91 – 1,50 (m, 7H), 1,43 (t, J = 6,1 Hz, 3H).

[1816] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para los Ejemplos **38** y **39.**

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 40 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$, *ppm*) $\delta$ 9,49 (s, 1H), 8,49 (d, J = 29,7 Hz, 1H), 8,37 – 8,29 (m, 1H), 8,04 – 7,91 (m, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 5,24 – 5,13 (m, 1H), 4,64 – 4,43 (m, 1H), 4,17 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 4,12 – 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,22 – 2,96 (m, 3H), 2,77 – 2,67 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,14 – 1,49 (m, 12H), 1,48 – 1,37 (m, 3H). | 654 |

| | | |
|---|---|---|
| 41 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,45 – 5,04 (m, 2H), 4,64 – 4,47 (m, 1H), 4,13 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,64 – 3,42 (m, 2H), 3,11 -3,05 (m, 3H), 3,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,92 – 2,81 (m, 1H), 2,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,48 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 601 |

[1817] **Ejemplo 42:** Compuesto 42




[1818] Etapa 1: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1819] A una solución de ((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metanol (163 mg, 0,800 mmol, **intermediario 33**), (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 0,400 mmol, **intermediario 8**) en tolueno (2 mL) se añadió t-BuONa (77,1 mg, 0,800 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (301 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 624.

[1820] Etapa 2: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

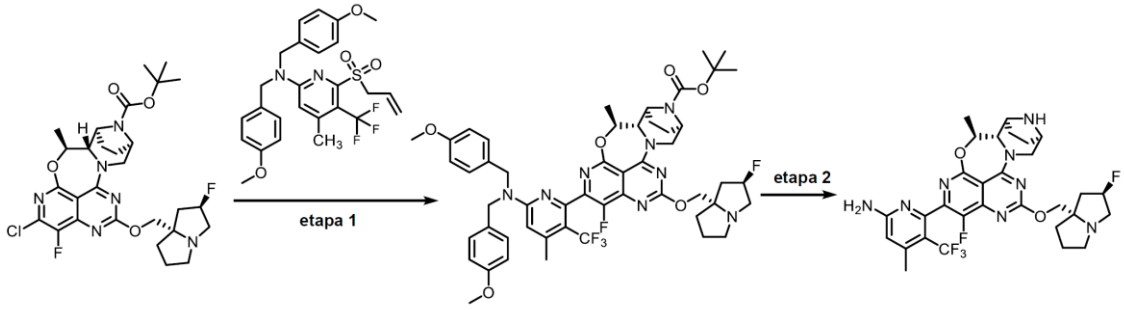
[1821] En nitrógeno, una solución de 6-(alilsulfonil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (501 mg, 0,0300 mmol, **intermediario 17**), $Pd(OAc)_2$ (5,60 mg, 0,0250 mmol), $Pt\text{-}Bu_2MeHBF_4$ (35,6 mg, 0,144 mmol), $Cs_2CO_3$ (357 mg, 0,0400 mmol) y (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (301 mg, 0,0200 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó durante la noche a 120 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (206 mg, 48,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 1003.

[1822] Etapa 3: 6-((5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto 42)

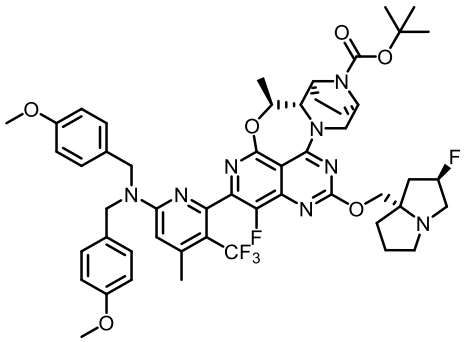
[1823] Una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (70,6 mg, 0,0700 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 50 ºC durante 3 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 um; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 14 de B a 47 de B en 7 min; 254 nm; $R_{T1}$: 6,8) para dar el compuesto del título (21,5 mg, 46,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 663. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,76 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,77 (dd, J = 13,1, 2,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 13,3, 2,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 13,3, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,14 –

2,93 (m, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 2,12 – 1,38 (m, 11H).

[1824] **Ejemplo 43**: 6 Compuesto 43



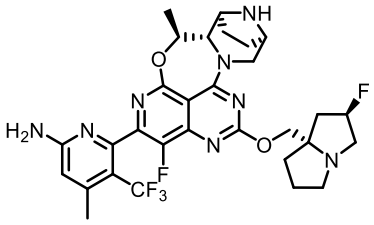

[1825] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



[1826] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,510 mmol, **intermediario 12**), 6-(alilsulfonil)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (395 mg, 0,760 mmol, **intermediario 17**), $Pd(OAc)_2$ (11,4 mg, 0,0500 mmol), $P(t\text{-}Bu)_2MeHBF_4$ (25,1 mg, 0,100 mmol) y $Cs_2CO_3$ (330 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 mL) se agitó a 120 ºC durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 158 mg (32,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =973.

[1827] Etapa 2: 6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-

pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto 43)



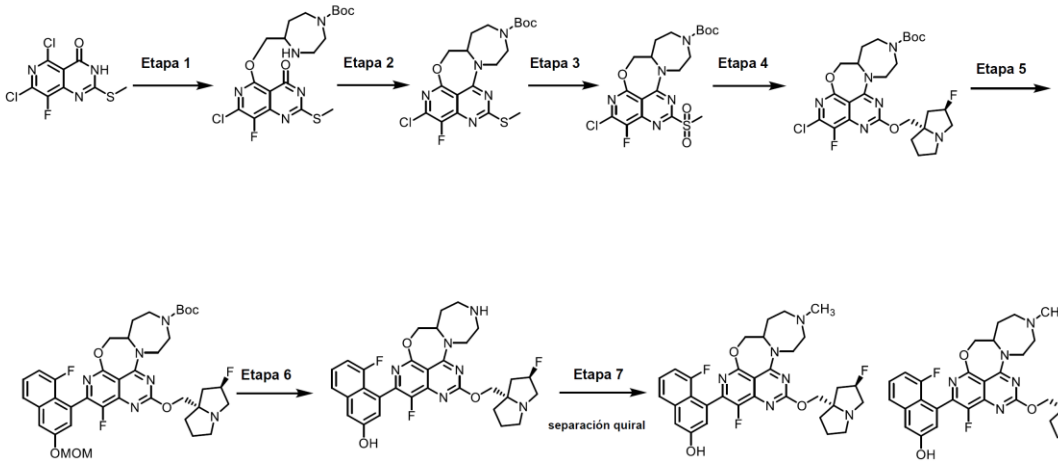
[1828] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (153 mg, 0,160 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 50 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 23 % de B a 48 % de B en 9 min, 48 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,9) para dar 58,8 mg (56,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 633. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 6,82 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,29 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,15 – 5,03 (m, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 1H), 4,09 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,04 – 3,90 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,92 – 2,75 (m, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 3H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,93 – 1,72 (m, 4H), 1,71 – 1,51 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[1829] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para los Ejemplos **42** y **43.**

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 44 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,79 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,39 – 5,18 (m, 1H), 4,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 13,3, 2,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,59 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,53 – 3,47 (m, 1H), 3,12 – 2,93 (m, 4H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,37 – 2,32 (m, 3H), 2,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,51 (m, 7H). | 619 |
| 45 (Isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,68 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,99 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,42-4,54 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 3,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,78 – 2,86 (m, 1H), 2,62 – 2,40 (m, 2H), 2,38 – 2,16 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 1H) 1,68-1,58 (m, 3H), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 3H) | 637 |

| | | |
|---|---|---|
| 45 (Isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,86 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,62-4,44 (m, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 3,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68-3,57 (m, 3H), 3,33-3,02 (m, 4H), 2,78 – 2,86 (m, 1H), 2,52 – 2,30 (m, 6H), 1,88-1,78 (m, 1H) 1,78-1,58 (m, 3H), 1,46-1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H) | 637 |
| 47 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,80 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,10 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,16 – 2,98 (m, 3H), 2,72 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 4H), 1,72 - 1,51 (m, 6H), 1,59 – 1,40 (m, 3H). | 677 |
| 48 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,80 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,49 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 4,07 – 3,91 (m, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,07-2,94 (m, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 2H), 2,30 – 2,24 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,88-1,57 (m, 7H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 627 |

[1830] **Ejemplo 49:** Compuesto 49 (dos isómeros únicos desconocidos)




[1831] Etapa 1: 5-(((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-4-pirido[3,4-e]pirimidin-5-il)oxi)metil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1832] En nitrógeno, a una solución de 5-(hidroximetil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 1,22 mmol, **intermediario 38**) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió NaH (316 mg, 4,86 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-3H-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (409 mg, 1,46 mmol, **intermediario 2**). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre $NH_4Cl$ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 480 mg (83,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 473.

[1833] Etapa 2: 2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5,5a,6,7,9,10-hexahidro-8*H*-4-oxa-3,8,10a,11,13-pentaazanafto[1,8-ab]heptaleno-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1834] Una mezcla de rac-(5*S*)-5-[(7-cloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-4-oxo-3*H*-pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oximetil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,210 mmol), BOPCl (80,6 mg, 0,320 mmol) y DIEPA (136 mg, 1,05 mmol) en DCE (2 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar 120 mg (crudo) como un sólido marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ =456.

[1835] Etapa 3: 2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5,5a,6,7,9,10-hexahidro-8*H*-4-oxa-3,8,10a,11,13-pentaazanafto[1,8-ab]heptaleno-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1836] A una solución de 13-cloro-14-fluoro-17-metilsulfanil-10-oxa-2,5,12,16,18-pentazatetraciclo[9.7.1.02,8.015,19]nonadeca-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-5-carboxilato de *terc*-butilo (104 mg, 0,230 mmol) en EtOAc (3 mL) se añadió m-CPBA (118 mg, 0,680 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre $NH_4Cl$ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 61 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 488.

[1837] Etapa 4: 2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,5a,6,7,9,10-hexahidro-8*H*-4-oxa-3,8,10a,11,13-pentaazanafto[1,8-ab]heptaleno-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1838] A una solución de 13-cloro-14-fluoro-17-metilsulfonil-10-oxa-2,5,12,16,18-pentazatetraciclo[9.7.1.02,8.015,19]nonadeca-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-5-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 0,220 mmol), [*rac*-(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metanol (68,5 mg, 0,430 mmol, **intermediario 5**) en tolueno (3 mL) se añadió *t*-BuONa (41,4 mg, 0,430 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre $NH_4Cl$ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado

acuoso, agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 40 mg (32,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 567.

[1839] Etapa 5: 1-fluoro-2-(8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-12-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,5a,6,7,9,10-hexahidro-8*H*-4-oxa-3,8,10a,11,13-pentaazanafto[1,8-ab]heptaleno-8-carboxilato de *terc*-butilo

[1840] Una solución de 13-cloro-14-fluoro-17-[[rac-(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-10-oxa-2,5,12,16,18-pentazatetraciclo[9.7.1.02,8.015,19]nonadeca-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-5-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,09 mmol), 2-(8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (44 mg, 0,13 mmol, **intermediario 25**), $Cs_2CO_3$ (86,2 mg, 0,260 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,4 mL) se agitó durante 3 horas a 95 ºC. La mezcla de reacción se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado acuoso, agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 45 mg (69,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 737.

[1841] Etapa 6: 5-Fluoro-4-(1-fluoro-12-(((2*R*,*7aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,8,10a,11,13-pentaazanafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol

[1842] Una solución de 14-fluoro-13-[8-fluoro-3-(metoximetoxi)-1-naftil]-17-[[rac-(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-10-oxa-2,5,12,16,18-pentazatetraciclo[9.7.1.02,8.015,19]nonadeca-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-5-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg, 0,110 mmol) y HCl (1 mL, 4 M en dioxano) en DCE (2 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar 60 mg (crudo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 593.

[1843] Etapa 7: 5-fluoro-4-(1-fluoro-12-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-8-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,8,10a,11,13-pentaazanafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol (dos isómeros únicos desconocidos)

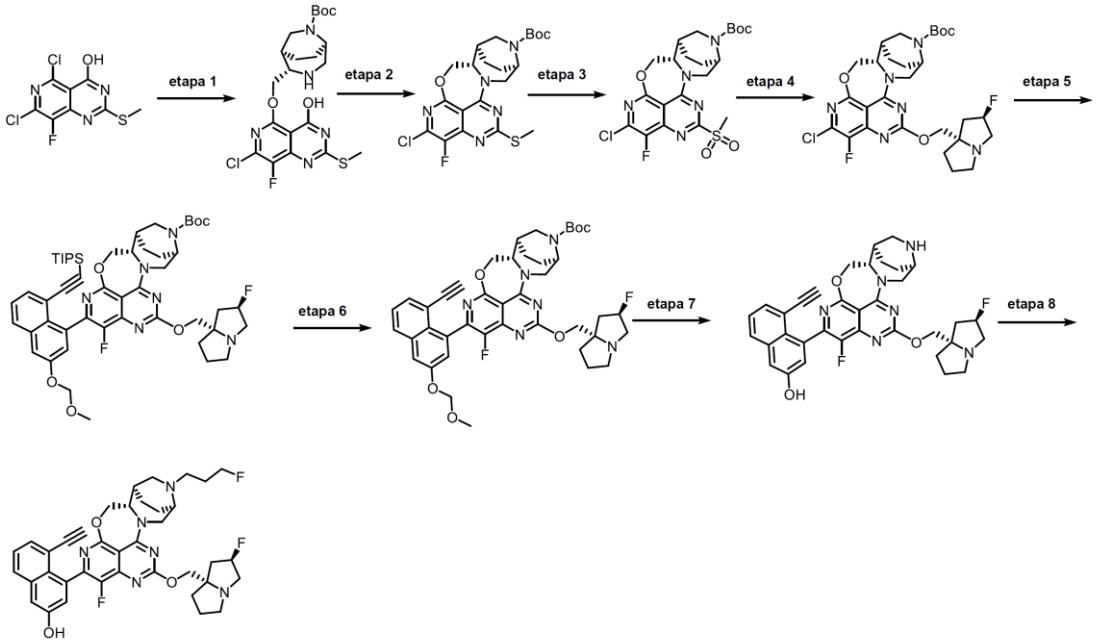
[1844] Una solución de 5-fluoro-4-[14-fluoro-17-[[rac-(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-10-oxa-2,5,12,16,18-pentazatetraciclo[9.7.1.02,8.015,19]nonadeca-1(18),11(19),12,14,16-pentaen-13-

il]naftalen-2-ol (60,0 mg, 0,1 mmol), HCHO (0,1 mL, 40 % en agua) y NaOAc (8,3 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 mL) se agitó 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió $NaBH(AcO)_3$ (32,2 mg, 0,150 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre agua y DCM. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto crudo se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex: DCM=3: 1(0,5 % de NH3 2 M-MeOH)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: 15 % de B a 15 % de B en 21 min, longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 12,52; RT2 (min): 17,38; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 1 mL; cantidad de corridas: 1) para proporcionar 5,7 mg (9,3 % de rendimiento) del **Compuesto 49a** y 7,8 mg (12,7 % de rendimiento) del **Compuesto 49b** como sólidos blancos.

[1845] **Compuesto 49a:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 607. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ 10,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,29 (d, J = 54,5 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 3,10 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,82 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 2,30 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,15 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,10 – 1,93 (m, 3H), 1,93 – 1,63 (m, 4H).

[1846] **Compuesto 49b:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 607. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ 10,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,28 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 4,93 – 4,80 (m, 1H), 4,65 – 4,41 (m, 2H), 4,26 – 4,09 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 3H), 1,89 – 1,61 (m, 4H).

[1847] **Ejemplo de 50:** Compuesto 50




[1848] Etapa 1: (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo

[1849] A una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (460 mg, 1,79 mmol, **intermediario 39**) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió NaH (431 mg, 10,8 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4-ol (600 mg, 2,15 mmol, **intermediario 2**) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron en horno para proporcionar 1,20 g (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 500.

[1850] Etapa 2: (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1851] Una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(((7-cloro-8-fluoro-4-hidroxi-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)metil)-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *terc*-butilo (1,17 g, 2,34 mmol), BOPCl (2,97 g, 11,7 mmol) y DIPEA (3,02 g, 23,4 mmol) en DCE (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente:0-40 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 600 mg (46,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 482

[1852] Etapa 3: (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1853] A una solución de (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 0,894 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió mCPBA (308 mg, 1,79 mmol) en porciones a 0 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente:0-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 422 mg (92,0 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 514.

[1854] Etapa 4: (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1855] A una solución de (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,780 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (149 mg, 0,930 mmol, **intermediario 5**) en tolueno (5 mL) se añadió *t*-BuONa (149 mg, 1,56 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar 370 mg (78,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 593.

[1856] Etapa 5: (5a*S*,6*R*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-2-(3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1857] En nitrógeno, una solución de (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,300 mmol), triisopropil((6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)silano (300 mg, 0,610 mmol), $K_3PO_4$(1,5 M en agua, 0,4 mL) y cataCXium A Pd G3 (44,2 mg, 0,0600 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a 60 ºC durante 2 horas. El sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar 259 mg (91,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 926.

[1858] Etapa 6: (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-(8-etinil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1859] Una solución de (5a*S*,6*R*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-2-(3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (249 mg, 0,270 mmol) y CsF (409 mg, 2,69 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente del disolvente: 0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 198 mg (95,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 769.

[1860] Etapa 7: 5-etinil-4-((5a*S*,6*R*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol

[1861] A una solución de (5a*S*,6*R*,9*R*)-2-(8-etinil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (188 mg, 0,250 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) se añadió HCl 4 M/dioxano (0,5 mL) a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase

inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente del disolvente: 0-50 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 147 mg (89,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 625.

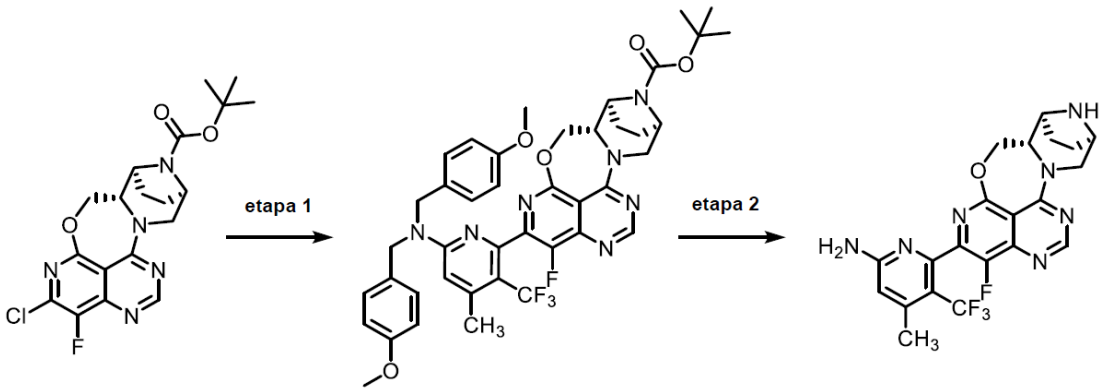
[1862] Etapa 8: 5-etinil-4-((5a*S*,6*R*,9*R*)-1-fluoro-14-(3-fluoropropil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol (Compuesto 50)

[1863] Una solución de 5-etinil-4-((5a*S*,6*R*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-etanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)naftalen-2-ol (75,0 mg, 0,120 mmol), 1-yodo-3-fluoropropano (45,1 mg, 0,240 mmol) y DIPEA (77,4 mg, 0,600 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) se agitó a 50 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 um; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 32 % de B a 57 % de B en 9 min; 57 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_T$(min): 7,9) para proporcionar 24,4 mg (29,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 685. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,12 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,10 – 4,93 (m, 1H), 4,66 – 4,41 (m, 4H), 4,24 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 5H), 2,88 – 2,69 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,17 – 1,96 (m, 3H), 1,83 (m, 6H), 1,51 (m, 3H).

[1864] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para los Ejemplos **49** y **50.**

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 51 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,10 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,56 – 4,37 (m, 2H), 4,28 m, 2H), 4,24 – 4,05 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,24 – 2,67 (m, 10H), 2,35 (s, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,94 – 1,65 (m, 4H), 1,65 – 1,30 (m, 3H). | 695 |

[1865] **Ejemplo 52:** Compuesto 52




[1866] Etapa 1: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

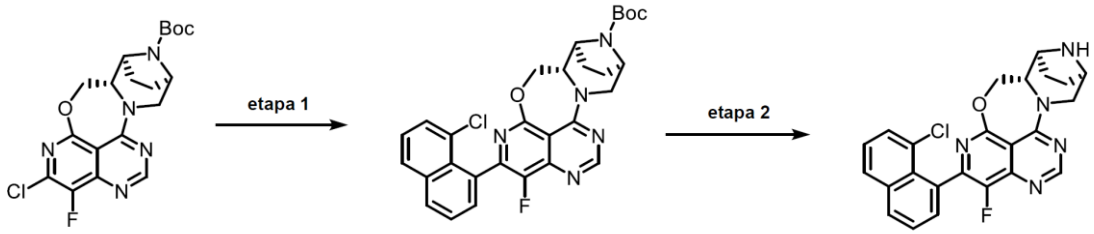
[1867] En nitrógeno, una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (55,1 mg, 0,130 mmol, **intermediario 14**), *N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-6-(tributilestanil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (168 mg, 0,240 mmol, **intermediario 42**), $Pd(PPh_3)_4$ (30,1 mg, 0,0300 mmol), LiCl (14,1 mg, 0,340 mmol) y CuI (3,20 mg, 0,0200 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó durante 2 días a 110 °C. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-65 %) para dar el compuesto del título (63,9 mg, 42,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 802.

[1868] Etapa 2: 6-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto 52)

[1869] Una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (63,9 mg, 0,0558 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 50 °C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 um; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 12 de B a 42 de B en 7 min; 254 nm; $R_{T1}$: 6,5) para dar el compuesto del título (9,7 mg, 26,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 462. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 8,63 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 13,1, 2,2 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 13,3, 2,1 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 13,3, 7,7 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 7,4

Hz, 1H), 3,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 3H), 1,67 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,64 – 1,41 (m, 2H).

[1870] **Ejemplo 53:** Compuesto 53



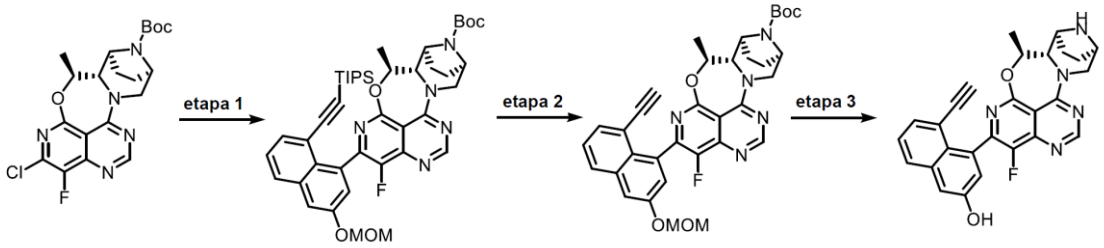

[1871] Etapa 1: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1872] En nitrógeno, una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,2 mg, 0,140 mmol, **intermediario 14**), 2-(8-cloronaftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (103 mg, 0,360 mmol, **intermediario 41**), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20,1 mg, 0,0300 mmol) y KF (24,8 mg, 0,430 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL) y agua (0,3 mL) se agitó durante la noche a 100 ºC. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-75 %) para dar el compuesto del título (37,3 mg, 47,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 548.

[1873] Etapa 2: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno (Compuesto 53)

[1874] Una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-cloronaftalen-1-il)-1-fluoro-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (37, 3 mg, 0,0700 mmol) y TFA (0,5 mL) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna Xselect CSH F-Fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (0,05 % de FA), fase móvil B: ACN; caudal: 25 mL/min; gradiente: 3 de B a 20 de B en 9 min; 254 nm; $R_{T1}$: 7,55) para dar el compuesto del título (11,3 mg, 33,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 448. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 8,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 – 8,14 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,79 – 7,50 (m, 4H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 4,63 – 4,37 (m, 2H), 4,08 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 1,80 – 1,54 (m, 4H).

[1875] **Ejemplo 54:** Compuesto 54




[1876] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1877] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (90,6 mg, 0,210 mmol, **intermediario 15**), Pd(dppf)$Cl_2$ (15,9 mg, 0,0200 mmol), triisopropil((6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)silano (133 mg, 0,270 mmol, **intermediario 26**) y $Cs_2CO_3$ (230 mg, 0,710 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) y $H_2O$ (0,4 mL) se agitó durante 1,5 h a 95 ºC. La mezcla de reacción se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-65 %) para dar el compuesto del título (131 mg, 81,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 768.

[1878] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-etinil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1879] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (111 mg, 0,140 mmol) y CsF (219 mg, 1,44 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó con $H_2O$. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con EtOAc/éter de petróleo (0-75 %) para dar para obtener el compuesto del título (80,6 mg, 91,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 612.

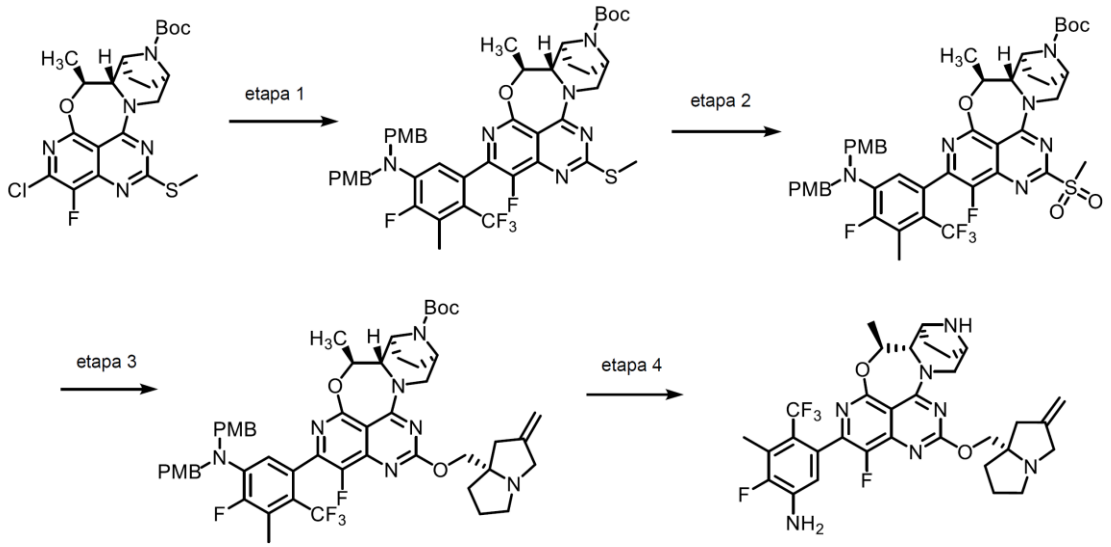
[1880] Etapa 3: 5-etinil-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)naftalen-2-ol (Compuesto 54)

[1881] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(8-etinil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,6 mg, 0,130 mmol) en ACN (2 mL) se añadió HCl (1 mL, 4 M en dioxano) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 10 % de B a 40 % de B en 10 min, 40 % de B; longitud de onda: 220/254 nm; $R_{T1}$(min): 11,93;) para dar el compuesto del título (14,1 mg, 22,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 468. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 10,14 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,88- 7,86 (m, 1H), 7,53 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 54,9, 2,6 Hz, 1H), 5,29 – 5,27 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 136,1 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,84 – 1,80 (m, 1H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,62 – 1,51 (m, 1H), 1,45 (dd, *J* = 8,0, 6,3 Hz, 3H).

[1882] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para los Ejemplos **53** y **54.**

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 55 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 8,66 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,36 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 13,3, 2,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 13,4, 2,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 2H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 1,85 – 1,48 (m, 4H). | 454 |
| 56 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,28 – 8,15 (m, 2H), 7,73 – 7,52 (m, 3H), 5,31 – 5,21 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,36 – 3,91 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,81 – 2,76 (m, 1H), 1,91 – 1,51 (m, 4H), 1,46 (dd, *J* = 9,9, 6,3 Hz, 3H). | 470 |

[1883] **Ejemplo 57:** Compuesto 57




[1884] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1885] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto [1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (701 mg, 1,45 mmol, intermediario 46) y ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (1,73 g, 3,63 mmol, intermediario 20) en THF (9 mL) se añadió cataCXium A Pd $G_3$ (317 mg, 0,440 mmol) y $K_3PO_4$ (1,8 mL, 1,5 M en $H_2O$) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a 60 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 941 mg (73,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 879.

[1886] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1887] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-

*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (910 mg, 1,04 mmol) en DCM (10 mL) se añadió m-CPBA (537 mg, 3,11 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-51 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 378 mg (33,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 911.

[1888] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((*S*)-2-metilentetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

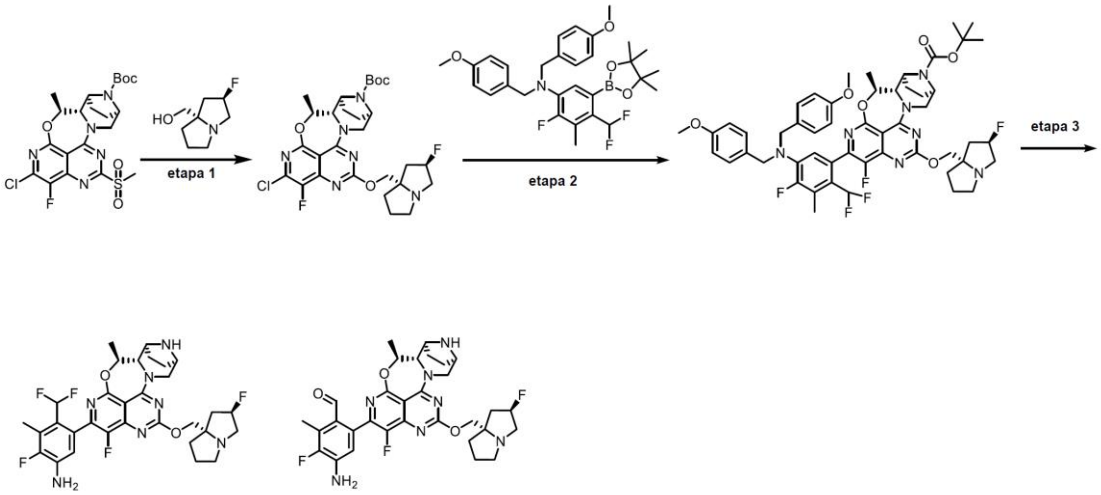
[1889] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7, 8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,110 mmol) y (*S*)-(2-metilentetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol (20,2 mg, 0,130 mmol, intermediario 36) en tolueno (1,5 mL) se añadió t-BuONa (21,1 mg, 0,220 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-8 % de MeOH en DCM) para proporcionar 91 mg (84,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 984.

[1890] Etapa 4: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(((*S*)-2-metilentetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil) anilina (Compuesto 57)

En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((*S*)-2-metilentetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (90,8 mg, 0,0900 mmol) en TFA (5 mL) se agitó durante 3 h a 50 ºC. La solución resultante se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L),

fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 30 % de B a 55 % de B en 9 min, 55 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,6;) para proporcionar 20,1 mg (33,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 634. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,61 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,10 (dd, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,66-3,55 (m, 3H), 3,23 (s, 1H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98-1,33 (m, 8H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[1891] **Ejemplo 58 y 59:** Compuestos 58 y 59




[1892] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

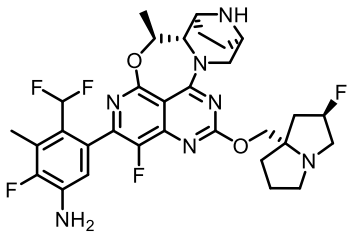
[1893] En nitrógeno, a una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (37,5 mg, 0,240 mmol, intermediario 5) y (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,6 mg, 0,120 mmol, intermediario 11) en tolueno (1,5 mL) se añadió t-BuONa (22,6 mg, 0,240 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (40,6 mg, 58,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 593.

[1894] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(difluorometil)-4-fluoro-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

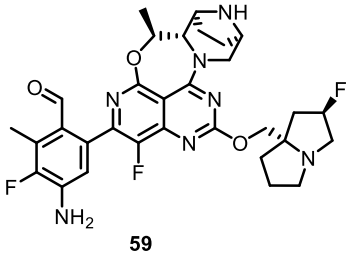
il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1895] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,170 mmol), 4-(difluorometil)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (201 mg, 0,370 mmol, intermediario 56), cataCXium A Pd G3 (28,7 mg, 0,0400 mmol) y $K_3PO_4$ (313 mg, 1,47 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y agua (1 mL) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-7 % de MeOH en DCM) para dar 136 mg (83 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 972.

[1896] Etapa 3: 4-(difluorometil)-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metilanilina (Compuesto 58) y 4-amino-3-fluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-metilbenzaldehido (Compuesto 59)




**58**




**59**

[1897] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(difluorometil)-4-fluoro-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,3 mg, 0,0800 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a vacío en agua fría. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-55 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)). La fracción que contenía el producto deseado (Compuesto 58) se extrajo con DCM, se secó en sulfato

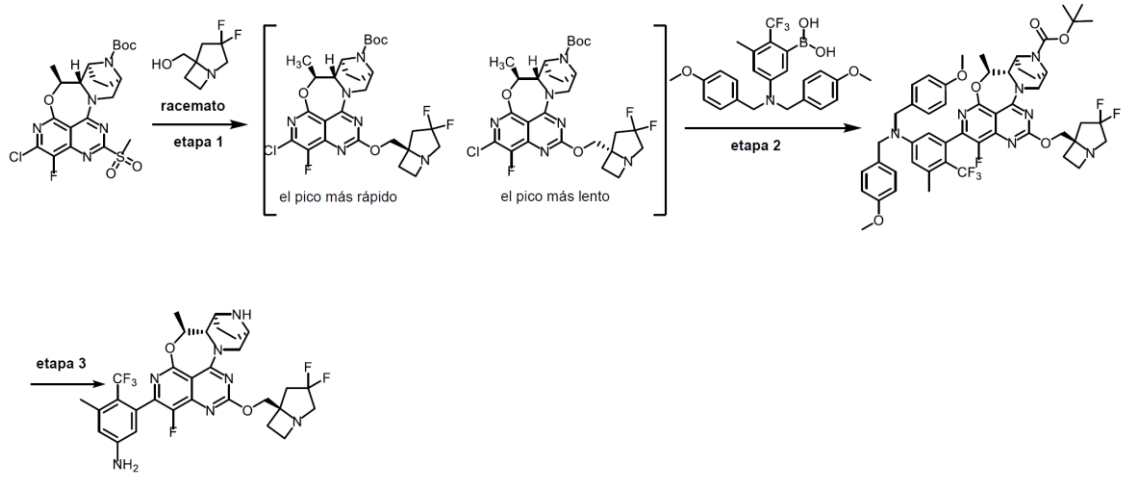
de sodio anhidro y se concentró a vacío (en agua fría) para dar 10,2 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

[1898] Cuando el disolvente se concentró bajo presión reducida después de la columna de fase inversa directamente, el compuesto **58** se hidrolizó a **59**.

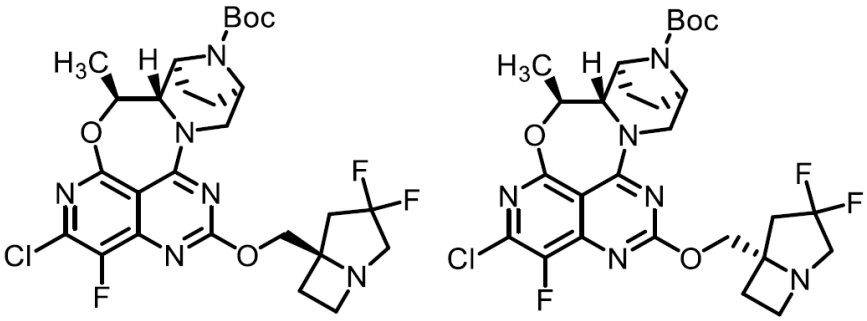
[1899] **58:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 632. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,71 - 6,45 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,29 (d, J = 54,0 Hz, 1H), 5,13 - 5,10 (m, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 3H), 3,66 - 3,51 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 4H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 3H), 1,88 - 1,61 (m, 7H), 1,46 - 1,44 (m, 3H).

[1900] **59:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 610. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 9,63 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,27 (d, J = 54,0 Hz, 1H), 5,11 - 5,08 (m, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 3H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,16 - 3,00 (m, 4H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,16 - 2,00 (m, 3H), 1,91 - 1,58 (m, 7H), 1,48 - 1,46 (m, 3H).

[1901] **Ejemplo 60:** Compuesto 60




[1902] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo




[1903] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (3,50 g, 6,81 mmol, intermediario 11) y (3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol (1,30 g, 7,97 mmol, intermediario 6A) en tolueno (35 mL) se añadió t-BuONa (1,30 g, 13,5 mmol) a 0 $^{o}$C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-6 % de MeOH/DCM) para dar 2,06 g (50,7 % de rendimiento) de una mezcla de dos diastereoisómeros como un sólido blanco. Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 um; fase móvil A: Hex(0,1 % de DEA): EtOH=50: 50; caudal: 1 mL/min; gradiente: de 0 % de B a 0 % de B; volumen de inyección: 5 ul ml) para dar un rendimiento de 643 mg del pico más rápido y 676 mg del pico más lento como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 597.

[1904] El pico más rápido (isómero deseado): $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 5,18 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 3,33 – 3,15 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,75 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

[1905] El pico más lento: $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 5,18 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 3H), 4,16 (s, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 3,33 – 3,15 (m, 1H), 3,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,75 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

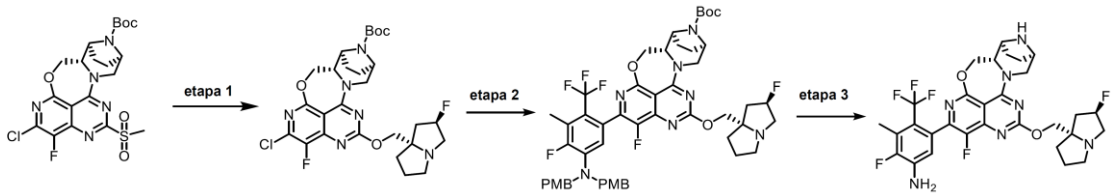
[1906] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1907] En nitrógeno, una solución de ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (84,6 mg, 0,180 mmol, intermediario 52), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (55,0 mg, 0,0900 mmol, el pico más rápido de la etapa 1), cataCXium A Pd $G_3$ (13,4 mg, 0,0200 mmol) y $K_3PO_4$ (1,5 M en agua) (0,2 mL) en tetrahidrofurano (2 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-90 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (75 mg, 82,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 976.

[1908] Etapa 3: 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 60)

[1909] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (75,0 mg, 0,0800 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 mL) se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 26 % de B a 51 % de B en 9 min, 51 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,18) para dar el compuesto del título (28,1 mg, 57,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 636. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 43,8 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,13 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 4,48 – 4,24 (m, 2H), 4,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,20 – 3,03 (m, 3H), 2,78 – 2,56 (m, 2H), 2,39 (d, J = 23,0 Hz, 6H), 1,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,80-1,55 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[1910] **Ejemplo 61:** Compuesto 61




[1911] Etapa 1: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1912] En nitrógeno, a una mezcla de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 0,401 mmol, intermediario 11) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (128 mg, 0,802 mmol, intermediario 5) en tolueno (2 mL) se añadió t-BuONa (77,1 mg, 0,802 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sistema de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con $CH_3OH$/DCM (0-10 %) para dar el compuesto del título (151 mg, 64,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 579. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 5,29 (d, J = 54,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 4,19 – 3,95 (m, 3H), 3,15 – 2,97 (m, 4H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,17 – 2,11 (m, 1H), 2,07 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,62 (m, 8H), 1,45 (s, 9H).

[1913] Etapa 2: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

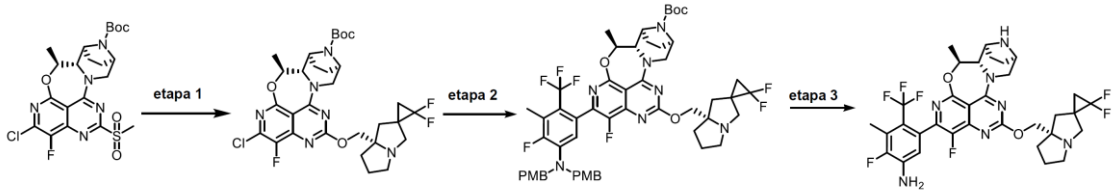
[1914] En nitrógeno, una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,260 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (371 mg, 0,780 mmol, intermediario 20), cataCXium A Pd G3 (37,8 mg, 0,0500 mmol) y $K_3PO_4$ (0,4 mL, 1,5 M en agua) en THF (2 mL) se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-100 % de acetonitrilo en agua

(0,1 % de FA)) para proporcionar 202 mg (79,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 956.

[1915] Etapa 3: 2-fluoro-5-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 61)

[1916] Una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 0,210 mmol) en TFA (9,5 mL) se agitó a 50 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 27 % de B a 45 % de B en 10 min, 45 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,9) para proporcionar 50,3 mg (37,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 636. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 6,57 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,44 – 5,11 (m, 1H), 4,78 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 1H), 4,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,18 – 2,93 (m, 4H), 2,90 – 2,68 (m, 2H), 2,39 – 2,23 (m, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,40 (m, 7H).

[1917] **Ejemplo 62:** Compuesto 62




[1918] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilatode *terc*-butilo

[1919] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (301 mg, 0,590 mmol, intermediario 11) y [rac-(8S)-1',1'-difluoroespiro[2,3,5,7-tetrahidro-1*H*-pirrolizin-6,2'-ciclopropano]-8-il]metanol (238 mg, 1,17 mmol, intermediario 33) en tolueno (3 mL) se añadió t-BuONa (111 mg, 1,16 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1

h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-10 % de MeOH / DCM) para dar 231 mg (61,9 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 637.

[1920] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((7a*'S*)-2,2-difluorodihidro-1*'H*,3*'H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5*'H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1921] En nitrógeno, una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-12-(((7a'S)-2,2-difluorodihidro-1*'H*,3*'H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5*'H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (121 mg, 0,190 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (217 mg, 0,450 mmol, intermediario 20), cataCXium A Pd G3 (29,2 mg, 0,0400 mmol) y $K_3PO_4$ (0,4 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (2 mL) se agitó durante 3 horas a 60 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para dar 141 mg (71,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1034.

[1922] Etapa 3: 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a*'S*)-2,2-difluorodihidro-1*'H*,3*'H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5*'H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 62)

[1923] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((7a*'S*)-2,2-difluorodihidro-1*'H*,3*'H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5*'H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (141 mg, 0,140 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 50 °C durante 4 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge Shield RP18

OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 39 % de B a 59 % de B en 10 min, 59 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 10,0) para dar 17,8 mg (18,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 694. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,53 (d, *J* = 56,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 3,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,72 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,90 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 3H), 1,70 – 1,51 (m, 5H), 1,50 – 1,39 (m, 4H).

[1924] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para los Ejemplos **60, 61** y **62.**

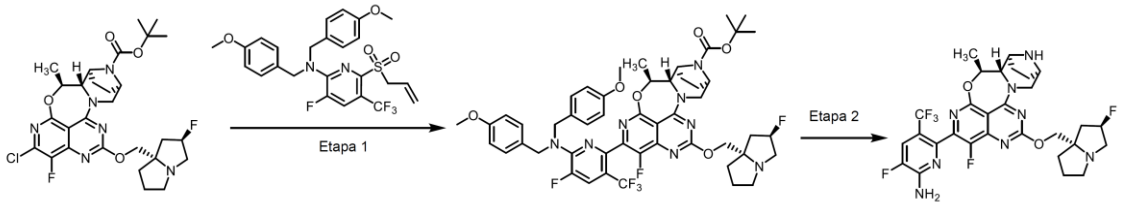
| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 64 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,86 – 6,39 (m, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,14 – 5,00 (m, 1H), 4,54 – 4,51 (m, 1H), 4,13 – 3,89 (m, 3H), 3,70 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,09 – 2,85 (m, 3H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,32 (s, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,52 (m, 7H), 1,43 (m, 3H). | 662 |
| 65 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,70 – 6,37 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,18 – 5,01 (m, 1H), 4,60 – 4,28 (m, 3H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,03 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 2,29 – 2,07 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 1,68 – 1,52 (m, 3H), 1,44 (d, 3H). | 642 |
| 66 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,53 (d, J = 58,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,17 – 5,04 (m, 1H), 4,57 – 4,50 (m, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 1H), 3,44 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,99 – 2,79 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,48 (m, 3H), 1,43 (d, 3H). | 642 |
| 67 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,57 (s, 1H), 6,35-6,16 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,08 (dd, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,61-,40 (m, 6H), 3,13 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,06-2,81 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,83-1,50 (m, 6H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,35-1,19 (m, 1H), 1,13 (s, 1H). | 630 |

| | | |
|---|---|---|
| 68 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,63 – 6,56 (s, 1H), 6,37-6,23 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,17 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,12-3,00 (m, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,35 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,15 – 1,85 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,54 (m, 6H), 1,58 – 1,40 (m, 4H). | 676 |
| 69 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,64 – 6,51 (m, 1H), 6,28 (d, J = 45,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 4,19 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,17 – 2,96 (m, 3H), 2,78 – 2,62 (m, 1H), 2,46 – 2,22 (m, 5H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,50 (m, 7H), 1,48 – 1,36 (m, 3H). | 650 |
| 70 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,12-5,02 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65-3,40 (m, 6H), 3,13 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,06-2,83 (m, 4H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,84-1,52 (m, 6H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,34-1,22 (m, 1H). | 634 |
| 71 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,48 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,13 (dd, J = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 2H), 4,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,54 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 2H), 2,75 – 2,56 (m, 2H), 2,47 – 2,22 (m, 3H), 1,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,77 – 1,54 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 640 |
| 72 | $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 7,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,46 – 5,35 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,41 – 4,14 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,8 – 3,53 (m, 2H), 3,46 – 3,17 (m, 3H), 3,16 – 2,93 (m, 2H), 2,43 – 2,13 (m, 3H), 2,11 – 1,87 (m, 4H), 1,85 – 1,65 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6Hz, 3H). | 618 |
| 73 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,23 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,40 – 5,15 (m, 2H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 3H), 3,89 - 3,74 (m, 2H), 3,27 - 3,09 (m, 6H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,19 – 1,69 (m, 9H), 1,53 - 1,47 (m, 3H), 1,33 - 1,24 (m, 2H). | 632 |
| 74 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,40 – 5,17 (m, 3H), 5,08 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 2H), 3,06 – 2,97 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 4H), 1,72 – 1,52 (m, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 598 |
| 75 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,65 - 6,62 (m, 1H), 6,30 - 5,92 (m, 1H), 5,38 - 5,09 (m, 4H), 4,57 - 4,52 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 3H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 6H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21 - 1,99 (m, 3H), 1,87 - 1,60 (m, 7H), 1,45 - 1,43 (m, 3H). | 646 |

| | | |
|---|---|---|
| 76 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,71 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,08 (dd, *J* = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 2H), 3,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,89 – 2,80 (m, 2H), 2,26 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,16 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,02 (dd, *J* = 14,4, 4,9 Hz, 2H), 1,91 – 1,69 (m, 4H), 1,73 – 1,50 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 616 |
| 77 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,55 (d, J = 14,3, 1H), 6,37 (s, 3H), 5,09 (dd, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,64 – 3,41 (m, 6H), 3,15 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,08 – 2,78 (m, 4H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,37-1,24 (m, 1H). | 634 |
| 78 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 9,01 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 1H), 4,48 – 4,25 (m, 2H), 3,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 3,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 1,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,73 – 1,52 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 608 |
| 79 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,60 – 7,46 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,15(m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,19 – 5,08 (m, 1H), 4,66 – 4,52 (m, 1H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,05 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 2,74 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,47 – 2,21 (m, 3H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,51 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 605 |
| 80 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 9,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 15,2, 7,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,56 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,29 – 2,09 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,70-1,65 (m, 4H), 1,43 (t, J = 5,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 1H),0,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H). | 623 |
| 81 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 10,15 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 54 Hz,1H), 4,83 (dd, J = 18,4, 13,2 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 14,2, 12,1 Hz, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,11-3,01 (m, 4H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,03 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,90 – 1,61 (m, 7H). | 629 |
| 82 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,48 (m, 1H), 7,47 – 7,19 (m, 2H), 5,29 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,16 – 5,05 (m, 1H), 4,65 – 4,47 (m, 1H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 2,11 – 1,93 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 4H), 1,72 – 1,51 (m, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 3H). | 637 |

| | | |
|---|---|---|
| 83 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,57 (s, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,14 – 5,04 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 1H), 4,17 – 3,98 (m, 2H), 3,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,72 (m, 4H), 2,72 – 2,55 (m, 2H), 2,30 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,97 – 1,73 (m, 6H), 1,72 – 1,51 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 590 |

[1925] **Ejemplo 84**: Compuesto 84




[1926] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1927] En nitrógeno, una solución de rac-(4R,7S,8S,9S)-13-cloro-14-fluoro-9-metil-17-[[rac-(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 mg, 0,02 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,89 mg, 0,01 mmol, Ejemplo 58, etapa 1), 6-alilsulfonil-3-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (13,3 mg, 0,03 mmol, intermediario 64), $P(t\text{-}Bu)_2Me.HBF_4$ (0,42 mg) y $Cs_2CO_3$ (10,9 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 120 ºC durante la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-5 % de MeOH/DCM) para proporcionar 12 mg (72,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 977.

[1928] Etapa 2: 3-fluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto 84)

[1929] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-fluoro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

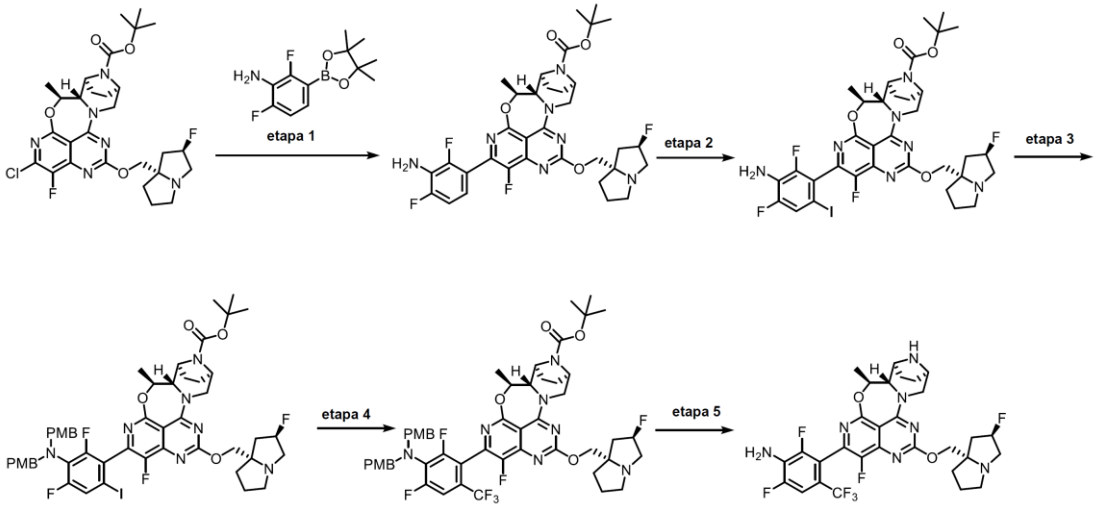
metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (12,0 mg, 0,01 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a 50 ºC durante 4 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones: columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30×150 mm 5 um; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 12 de B a 42 de B en 7 min; 254 nm; RT1: 6,5) para dar el compuesto del título (1,5 mg, 19,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 637. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ 7,86 (m, 1H), 7,26 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,17 – 5,06 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,05 – 3,89 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,02 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,25 – 1,94 (m, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,64 (s, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,43 (m, 3H).

[1930] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el Ejemplo **84**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 85 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*): δ 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,20 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,43 – 5,19 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 3,50 – 3,37 (m, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,91 – 2,75 (m, 2H), 2,22 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,91 – 1,72 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 619 |
| 86 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,87-7,78 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,44 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,09-2,97 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,74-1,71(m, 1H), 1,66-1,45 (m, 5H), 1,48-1,45 (d, J = 6,3 Hz, 4H). | 681 |
| 87 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 5,17 – 5,07 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,35 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,25- 3,17 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 3H), 2,77 – 2,60 (m, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 641 |
| 88 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 8,79 (dd, *J* = 6,5, 5,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 5,32 – 5,06 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,35 (q, J = 11,0 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 12,6, 9,5 Hz, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,23 – 3,03 (m, 3H), 3,03 – 2,90 (m, 2H), 2,84 – 2,64 (m, 2H), 2,59 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,48 – 2,26 (m, 2H), 1,99 – 1,78 (m, 1H), 1,75 – 1,53 (m, 4H), 1,45 (dd, J = 8,2, 6,3 Hz, 3H). | 622 |

| | | |
|---|---|---|
| 89 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,59 (m, 2H), 7,50 – 7,29 (m, 2H), 5,15 (dd, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 4,72 – 4,53 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,10 – 3,90 (m, 4H), 3,60 – 3,45 (m, 4H), 3,26 – 3,00 (m, 4H), 2,82 – 2,59 (m, 2H), 2,42 – 2,25 (m, 2H), 1,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,64 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 620 |

[1931] **Ejemplo 90:** Compuesto 90




[1932] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluorofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1933] En nitrógeno, una solución de 2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (305 mg, 1,19 mmol, intermediario 62), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (354 mg, 0,597 mmol, Ejemplo 58, etapa 1), cataCxium A Pd $G_3$ (86,9 mg, 0,120 mmol) y $K_3PO_4$ (1,5 M en agua) (1,2 mL) en tetrahidrofurano (6 mL) se agitó a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (390 mg, 95,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 686.

[1934] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1935] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluorofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, 0,570 mmol), NIS (384 mg, 1,71 mmol) y TsOH (78,3 mg, 0,460 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron NIS (384 mg, 1,71 mmol) y TsOH (78,3 mg, 0,460 mmol) adicionales, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otra 1 hora. La solución se cargó a una columna de fase inversa directamente y se eluyó con 0-90 % de acetonitrilo en agua (0,5 % de $NH_4HCO_3$) para dar el compuesto del título (486 mg, 94,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 812.

[1936] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1937] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 0,710 mmol) se añadió NaH (71,5 mg, 1,79 mmol, suspensión al 60 % en aceite) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min antes de añadir PMBCl (247 mg, 1,57 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (320 mg, 39,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 1052.

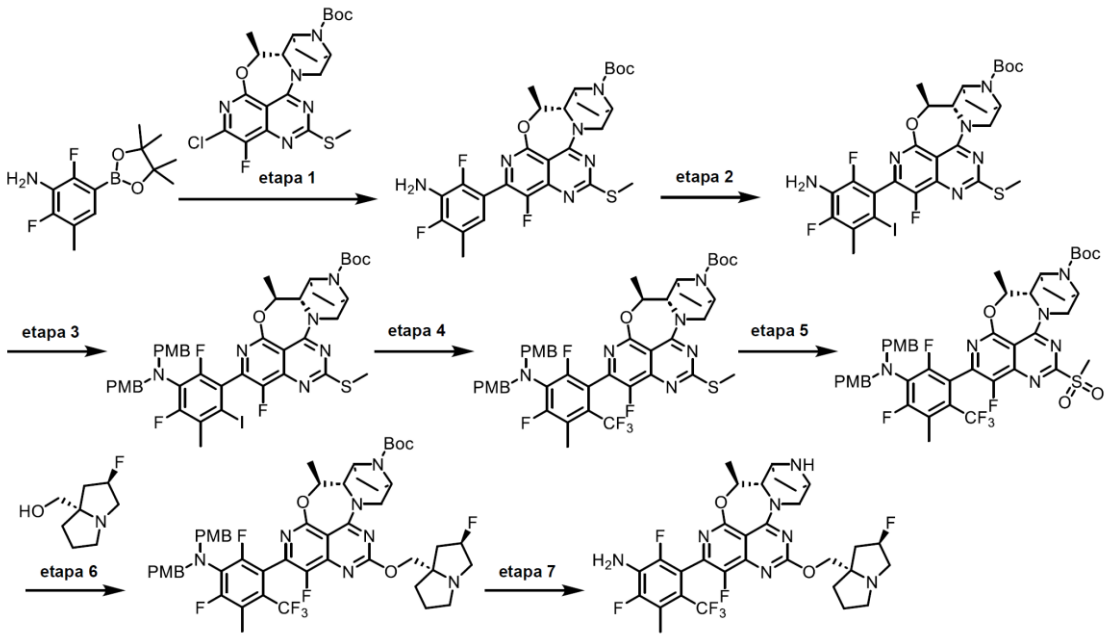
[1938] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1939] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0,300 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (10 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de cobre (1,90 g, 4,56 mmol) y Cu (292 mg, 4,56 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a 90 ºC durante 30 min. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (200 mg, 58,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 994.

[1940] Etapa 5: 2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 90)

[1941] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,120 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,5 mL) se agitó a 50 ºC durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: MeOH; caudal: 25 mL/min; gradiente: de 60 % de B a 85 % de B en 9 min, 85 % de B; longitud de onda: 220/254 nm; $R_{T1}$(min): 9,03) para dar el compuesto del título (24,1 mg, 30,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 654. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,55 – 7,39 (m, 1H), 6,23 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,14 – 5,00 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,43 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 4H), 2,92 – 2,67 (m, 2H), 2,28 – 1,93 (m, 3H), 1,93 – 1,48 (m, 7H), 1,42 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 3H).

[1942] **Ejemplo 91:** Compuesto 91




[1943] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1944] En nitrógeno, a una solución de 2,6-difluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (280 mg, 1,04 mmol, intermediario 31), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (501 mg, 1,04 mmol, intermediario 46) y cataCxium A Pd G3 (75,7 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (5,4 mL) y agua (1,1 mL) se añadió $K_3PO_4$ (solución de 1,5 M en $H_2O$, 1,1 mL, 1,65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-26 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (260 mg, 42,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 589.

[1945] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1946] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,440 mmol), TsOH (9,2 mg, 0,0500 mmol y NIS (130 mg, 0,580 mmol) en N,N-dimetilformamida (3

mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-14 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (320 mg, 98,3 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 715.

[1947] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1948] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0,448 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió NaH (90,0 mg, 2,25 mmol, suspensión al 60 % en aceite) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió PMBCl (175 mg, 1,12 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se desactivó con solución saturada de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-14 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (400 mg, 65,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 955.

[1949] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1950] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 0,390 mmol) y CuI (74,0 mg, 0,390 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,25 mL, 1,93 mmol). La solución resultante se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (280 mg, 74,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 897.

[1951] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1952] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,330 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió m-CPBA (174 mg, 1,01 mmol) a 0 $^{o}$C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con 0-54 % de EtOAc en éter de petróleo para dar el compuesto del título (192 mg, 49,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 929.

[1953] Etapa 6: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1954] A una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (42,8 mg, 0,270 mmol, intermediario 14) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió NaH (30,0 mg, 0,75 mmol, suspensión al 60 % en aceite) a 0 $^{o}$C y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (192 mg, 0,210 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. El sistema de reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-55 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (120 mg, 57,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 1008.

[1955] Etapa 7: 2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-

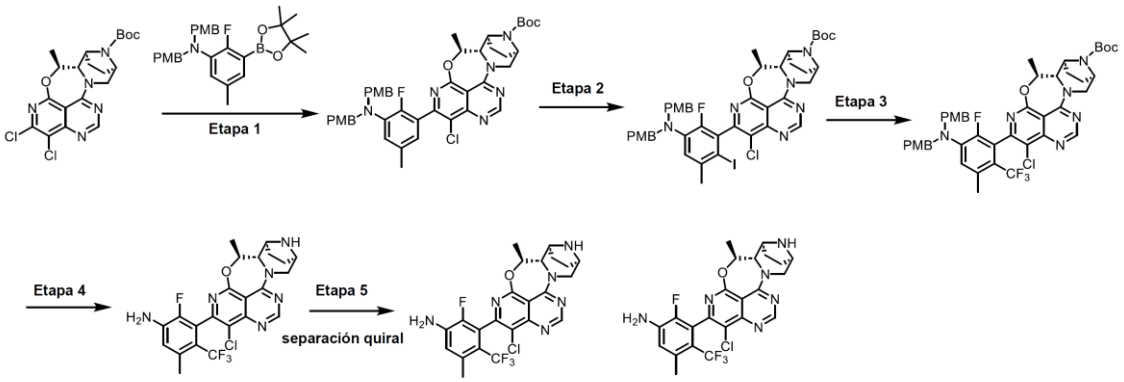
oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[1956] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,120 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 30 % de B a 55 % de B en 9 min, 55 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,8) para dar el compuesto del título (18,2 mg, 22,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 668. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,16 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,16 – 5,01 (m, 1H), 4,66 – 4,50 (m, 1H), 4,18 – 3,94 (m, 3H), 3,71 – 3,46 (m, 2H), 3,07 (dd, J = 24,1, 9,1 Hz, 4H), 2,92 – 2,71 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,52 (m, 7H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[1957] Cada compuesto en la Tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el Ejemplo **91**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 92 (Isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$-*d6, ppm*) δ 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 2H), 3,63-3,55 (s, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,79 – 2,49 (m, 4H), 2,53 – 2,38 (m, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 3H), 1,59 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 3H), 1,31 (s, 1H) | 654 |
| 92 (Isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$-*d6, ppm*) δ 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 3H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,83 – 3,63 (m, 3H), 3,52-3,35 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,74-2,46 (m, 4H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,98 -1,73 (m, 3H), 1,62-1,57 (m, 3H), 1,31 (s, 1H). | 654 |

[1958] **Ejemplos 93, 94 y 95:** Compuestos 93, 94 y 95




[1959] Etapa 1: (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1960] En nitrógeno, una solución de 2-fluoro-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (217 mg, 0,44 mmol, intermediario 19), rac-(4R,7S,8S,9S)-13,14-dicloro-9-metil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,22 mmol, intermediario 47), $Cs_2CO_3$ (216 mg, 0,66 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (128 mg, 0,11 mmol) en dioxano y agua (0,5 mL) se agitó durante 1 h a 95 ºC. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 160 mg (92,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 781.

[1961] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1962] A una solución de rac-(4R,7S,8S,9S)-13-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-fenil]-14-cloro-9-metil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,26 mmol) en ácido acético (3 mL) se añadió NIS (57,6 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El sistema de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 165 mg (71,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 907.

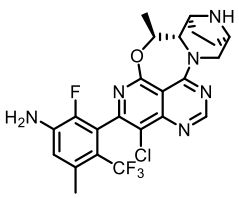
[1963] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S,*9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1964] En nitrógeno, a una solución de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,1 g, 26,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se añadió rac-(4R,7S,8S,9S)-13-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-6-yodo-5-metil-fenil]-14-cloro-9-metil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,18 mmol) y CuI (34,2 mg, 0,18 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó a 90 ºC durante 30 min. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-60 % de acetonitrilo en agua (0,1 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 120 mg (80,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 849.

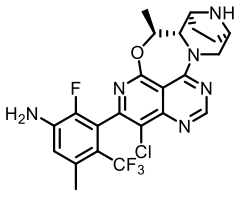
[1965] Etapa 4: 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (mezcla de dos atropisómeros) (Compuesto 93)

[1966] Una solución de rac-(4R,7S,8S,9S)-13-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil]-14-cloro-9-metil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,04 mmol) en TFA (1,5 mL) se agitó a 50 ºC durante 4 horas. El disolvente se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa ((columna: XSelect CSH Fluoro Fenil, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (NH4HCO3 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 30 % de B a 55 % de B en 9,5 min, 55 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1 (min): 7,98; cantidad de corridas: 0) para dar 8,2 mg (45,6 % de rendimiento) del compuesto **93** (mezcla de atropisómeros) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 509. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8,71 (s, 1H), 6,89 – 6,64 (m, 1H), 5,95 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 5,24 – 5,08 (m, 1H), 4,75 – 4,51 (m, 1H), 4,00 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,02 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 3H), 1,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[1967] Etapa 5: 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-cloro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-2-fluoro-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos atropisómeros únicos)



94



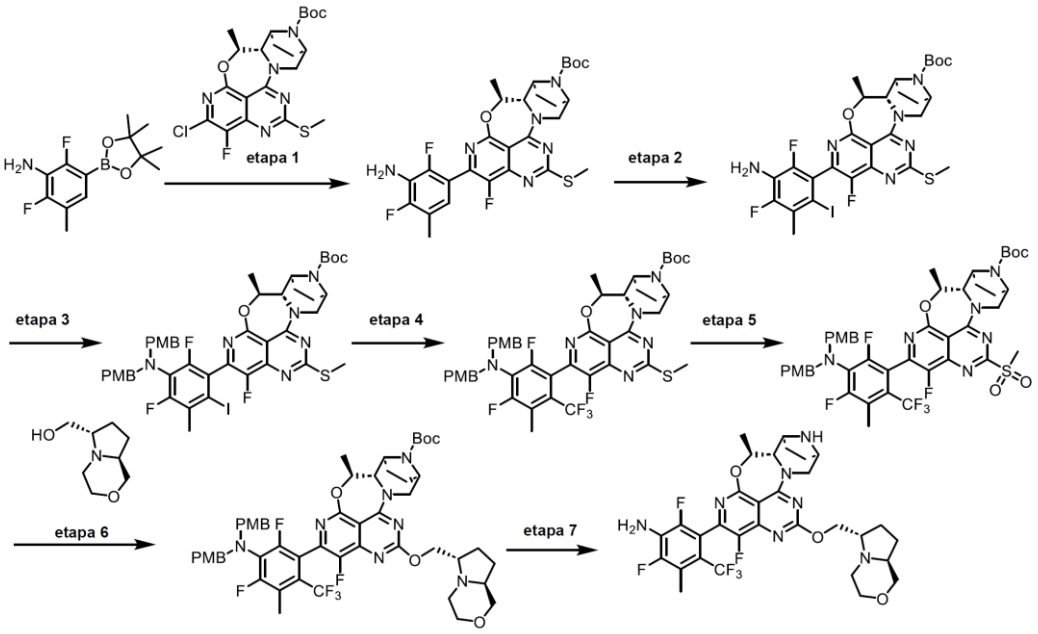
95

[1968] 60 mg del producto de la etapa 4 se separaron mediante columna de HPLC preparativa quiral: (CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex (0,5 % de $NH_3$ 2 M-MeOH)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: 30 % de B a 30 % de B en 20 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 10,613; RT2 (min): 16,407; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 0,8 mL; cantidad de corridas: 4) para dar un pico más rápido de 18,5 mg (17,2 % de rendimiento) y un pico más lento de 20,5 mg (19 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 509.

[1969] **94:** $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8,73 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,97 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,02 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,64 – 3,42 (m, 2H), 3,05 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,34 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,79 – 1,51 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[1970] **95:** $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8,73 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 3,51 (m, 5,9 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,36 (m, 3H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,74 – 1,51 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[1971] **Ejemplo 96:** Compuesto 96



[1972] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1973] En nitrógeno, a una mezcla de 2,6-difluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (280 mg, 1,04 mmol), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (501 mg, 1,04 mmol) y cataCxium A Pd G3 (75,7 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (5,4 mL) y agua (1,1 mL) se añadió $K_3PO_4$ (1,5 M en $H_2O$, 1,1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-26 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (260 mg, 42,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 589.

[1974] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1975] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,440 mmol), TsOH (9,2 mg, 0,0500 mmol y NIS (130 mg, 0,580 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-14 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (320 mg, 98,3 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 715.

[1976] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1977] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0,448 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió NaH (90,0 mg, 2,25 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral), y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió PMBCl (175 mg, 1,12 mmol), y se agitó la mezcla a

temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se desactivó con solución saturada de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-14 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (400 mg, 65,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 955.

[1978] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1979] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 0,390 mmol) y CuI (74,0 mg, 0,390 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 mL) se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,25 mL, 1,93 mmol), y se agitó la mezcla a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (280 mg, 74,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 897.

[1980] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1981] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,330 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió m-CPBA (174 mg, 1,01 mmol) en lotes a 0 °C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-54 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del

título (192 mg, 49,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 929.

[1982] Etapa 6: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

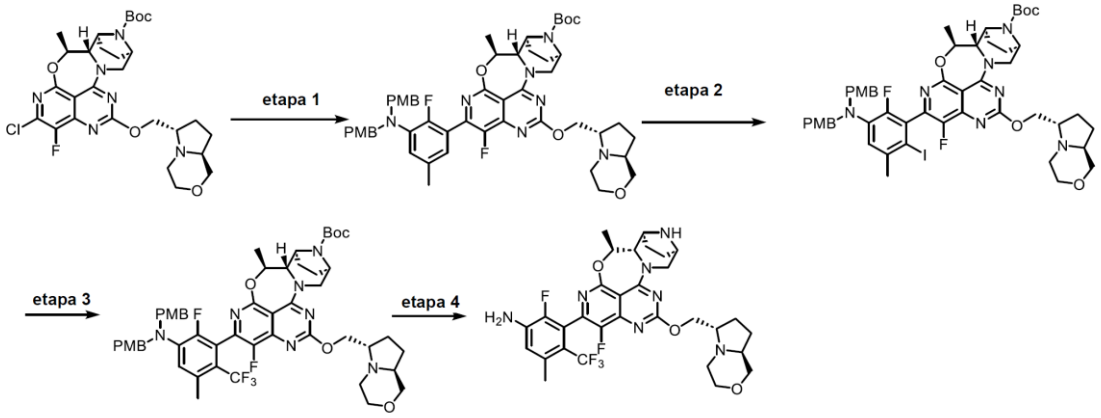
[1983] En nitrógeno, a una solución de ((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metanol (55,0 mg, 0,350 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió NaH (65,0 mg, 1,63 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (192 mg, 0,210 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-55 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (190 mg, 37,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 1009.

[1984] Etapa 7: 2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c]*[1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 96)

[1985] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0,120 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 50 ºC durante 2 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,9) para dar el compuesto del título (32,5 mg, 30,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 668. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,14 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 5,13 – 5,01 (m, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,65 – 3,38 (m, 6H), 3,19 – 2,64 (m,

6H), 2,30 (s, 3H), 2,14 – 1,97 (m, 1H), 1,87 – 1,48 (m, 6H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,36 – 1,17 (m, 1H).

[1986] **Ejemplo 97:** Compuesto 97




[1987] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1988] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 1,18 mmol), 2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,16 g, 2,37 mmol), cataCxium A Pd G3 (173 mg, 0,240 mmol) y $K_3PO_4$ (2,5 mL, 1,5 M en agua) en THF (10 mL) se agitó a 60 ºC durante 3 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 1,18 g (93,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 920.

[1989] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[1990] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-

*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,08 g, 1,01 mmol) en AcOH (10 mL) se añadió NIS (239 mg, 1,06 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se enfrió hasta 0 ºC y se desactivó con solución saturada de $Na_2S_2O_3$. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 845 mg (71,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 1046.

[1991] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S,*8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

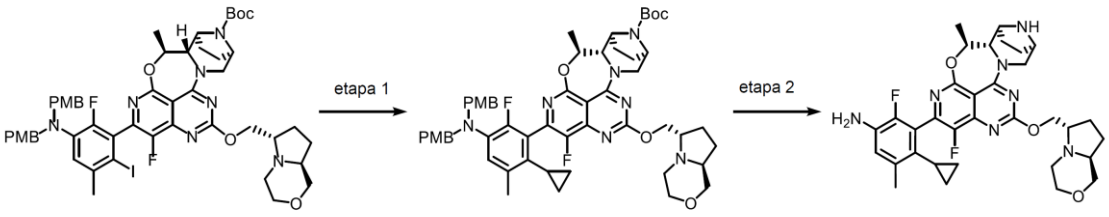
[1992] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,140 mmol), $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (898 mg, 1,46 mmol) y Cu (138 mg, 2,15 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de carbonato ácido de amonio) para proporcionar 129 mg (91 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 988.

[1993] Etapa 4: 2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 97)

[1994] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S,*8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (129 mg, 0,130 mmol) en TFA (5,5 mL) se agitó a 50 ºC durante 4 h. La solución se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes

condiciones: (columna: Columna Xselect CSH C18 OBD de 30*150 mm 5 µm, n; fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: 7 % de B a 20 % de B en 8 min, 20 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8; cantidad de corridas: 0) para proporcionar 37,7 mg (44,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 648. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) $\delta$ 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 5,17 – 4,98 (m, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,68 – 3,38 (m, 6H), 3,13 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 3H), 2,15 – 1,98 (m, 1H), 1,88 – 1,48 (m, 6H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 1H).

[1995] **Ejemplo 98:** Compuesto 98




[1996] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-ciclopropil-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

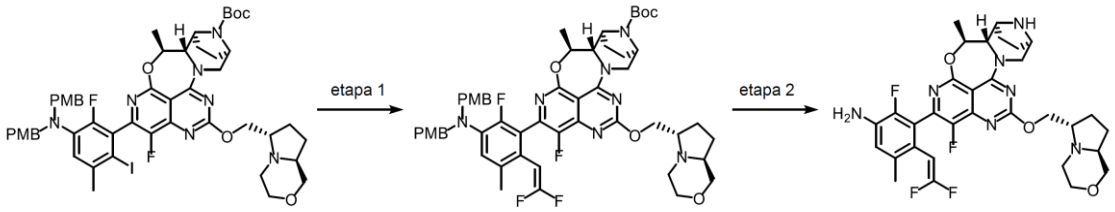
[1997] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (112 mg, 0,110 mmol, ejemplo 97, etapa 2), 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26,6 mg, 0,160 mmol), $K_2CO_3$ (14,6 mg, 0,110 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (3,9 mg, 0,0100 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0,2 mL) se agitó durante 16 horas a 90 ºC. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para dar 43,1 mg (25,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 960.

[1998] Etapa 2: 4-ciclopropil-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-

4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina (Compuesto 98)

[1999] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-ciclopropil-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (34,8 mg, 0,0100 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 50 ºC durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; T1(min): 8,9) para dar 2,8 mg (12,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 620. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,65 – 4,31 (m, 2H), 4,15– 4,13 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,64 – 3,82 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 12,7 Hz, 3H), 3,45 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,09 – 2,79 (m, 5H), 2,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,91 – 1,74 (m, 2H), 1,72 – 1,48 (m, 5H), 1,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 1H), 0,53 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 0,40 – 0,18 (m, 1H), 0,17 – 0,01 (m, 1H), -0,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H).

[2000] **Ejemplo 99:** Compuesto 99




[2001] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluorovinil)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

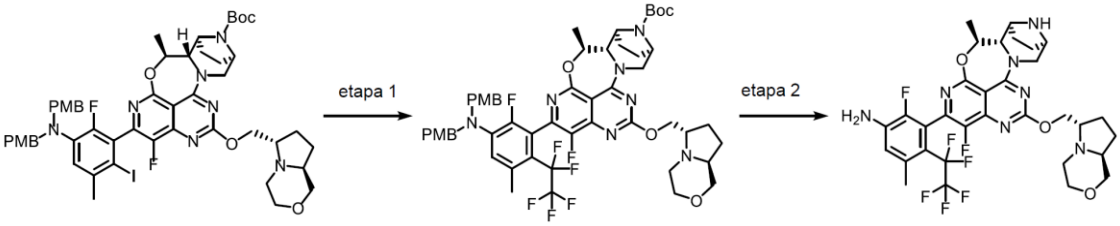
[2002] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (112 mg, 0,110 mmol, ejemplo 97, etapa 2), 2-(2,2-difluorovinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (40,6 mg, 0,210 mmol), $K_2CO_3$ (29,6 mg, 0,210 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$

(7,83 mg, 0,0100 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) y agua (0,2 mL) se agitó durante 2 horas a 90 ºC. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título 104 mg (85,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 982.

[2003] Etapa 2: 4-(2,2-difluorovinil)-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina (Compuesto 99)

[2004] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluorovinil)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (30,1 mg, 0,0305 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 50 ºC durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna OBD fenil preparativa XBridge, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: MeOH--HPLC; caudal: 25 mL/min; gradiente: de 40 % de B a 70 % de B en 7 min, 70 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 6,5) para dar 4,6 mg (23,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 642. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,76 – 6,73 (m, 1H), 5,48 – 5,27 (m, 3H), 5,10 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 28,9 Hz, 1H), 4,41 – 4,39 (m, 1H), 4,15 – 4,12 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 2H), 3,15 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 2H), 2,88 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 2,36 – 2,18 (m, 1H), 2,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 1,78 – 1,73 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 1,51 – 1,39 (m, 3H), 1,38 – 1,20 (m, 1H).

[2005] **Ejemplo 100:** Compuesto 100



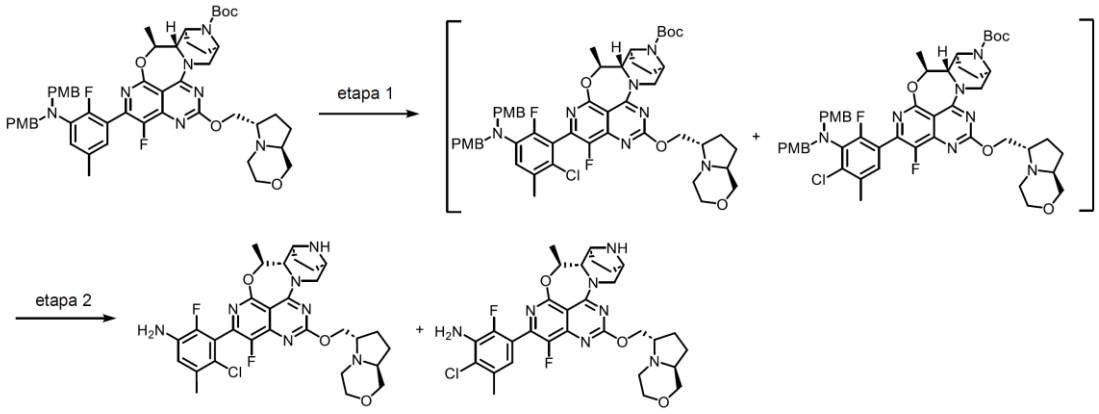
[2006] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(perfluoroetil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2007] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (143 mg, 0,140 mmol, ejemplo 97, etapa 2), trimetil(perfluoroetil)silano (525 mg, 2,73 mmol), KF (15,9 mg, 0,270 mmol) y CuI (143 mg, 0,750 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 3 horas a 50 ºC. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de MeOH in DCM) para dar 152 mg (84,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1038.

[2008] Etapa 2: 2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(perfluoroetil)anilina (Compuesto 100)

[2009] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metil-6-(perfluoroetil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (136 mg, 0,130 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 50 ºC durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 32 % de B a 44 % de B en 10 min, 44 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 10) para dar 11,2 mg (12,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 698. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 5,09 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,69 – 4,30 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 6H), 3,22 – 2,78 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,91 – 1,49 (m, 6H), 1,50 – 1,36 (m, 3H), 1,31 (s, 1H).

[2010] **Ejemplos 101 y 102:** Compuestos 101 y 102




[2011] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2012] (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2013] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,110 mmol, ejemplo 97, etapa 1) en AcOH (1,5 mL) se añadió NCS (17,5 mg, 0,130 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se enfrió a 0 ºC y se desactivó con solución saturada de $Na_2S_2O_3$. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar 78,9 mg (76,1 % de rendimiento) de la mezcla compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 955.

[2014] Etapa 2: 4-cloro-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina (Compuesto 101) **y** 2-cloro-6-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-

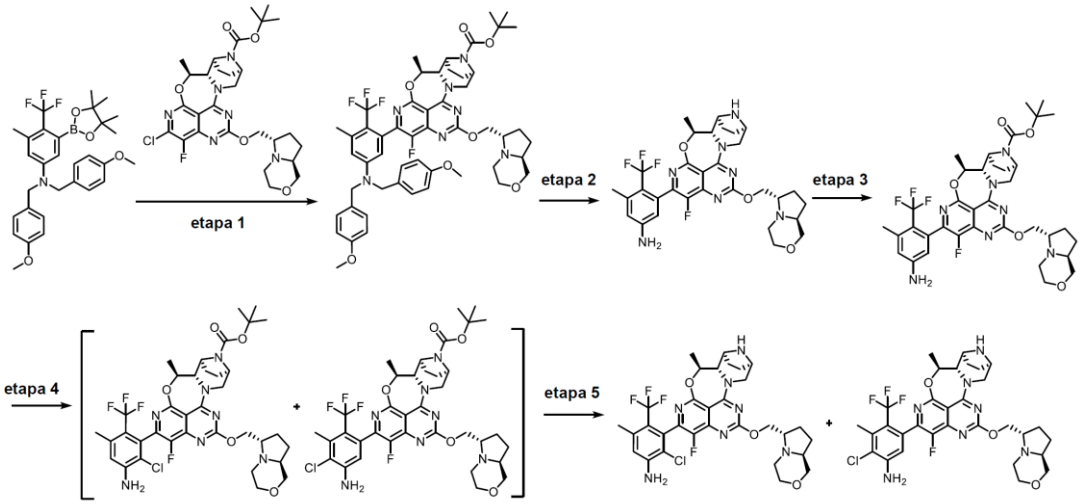
4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metilanilina (Compuesto 102)

[2015] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo y una mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (78,9 mg, 0,0827 mmol) en TFA (3,5 mL) se agitó a 50 $^{o}$C durante 4 horas. La solución se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,9) para proporcionar 14,5 mg (28,5 % de rendimiento) de 101 y 1,0 mg (1,7 % de rendimiento) de 101 como un sólido blanco.

[2016] **101**: LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 614. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) **δ** 6,84 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,20 – 5,01 (m, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 1H), 3,70 – 3,39 (m, 6H), 3,15 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,92 – 2,78 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 2,16 – 1,99 (m, 1H), 1,91 – 1,50 (m, 6H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,38 – 1,26 (m, 1H).

[2017] **102**: LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 614. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) **δ** 6,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,17 – 5,03 (m, 1H), 4,68 – 4,49 (m, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,68 – 3,41 (m, 6H), 3,15 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,09 – 2,93 (m, 2H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,17 – 1,97 (m, 1H), 1,90 – 1,52 (m, 6H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,39 – 1,26 (m, 1H).

[2018] **Ejemplo 103:** Compuesto 103




[2019] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2020] En nitrógeno, una mezcla de *N*,*N*-*bis*(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (90,0 mg, 0,170 mmol), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (39,3 mg, 0,0700 mmol), cataCXium A Pd G3 (9,70 mg, 0,0100 mmol) y $K_3PO_4$ (70,6 mg, 0,330 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a 60 ºC durante 1 hora. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 70,5 mg (42,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 970.

[2021] Etapa 2: 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2022] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,5 mg, 0,0600 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) se agitó a 50ºC durante 3 horas. El

disolvente se concentró a vacío. El residuo se neutralizó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 33,5 mg (76,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 630.

[2023] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2024] Una solución de 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (33,5 mg, 0,0500 mmol), $Boc_2O$ (13,9 mg, 0,0600 mmol) y DIPEA (13,7 mg, 0,110 mmol) en diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar 25,0 mg (64,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 730.

[2025] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo y (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2026] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (14,6 mg, 0,0200 mmol) y NCS (4,0 mg, 0,0300 mmol) en ácido acético (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 12,9 mg (mezcla, 85,6 % de rendimiento) de los compuestos del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 764.

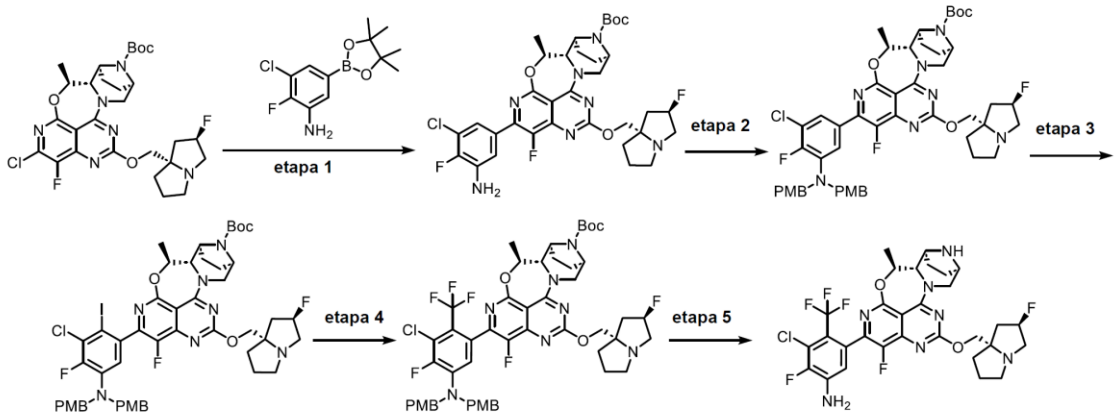
[2027] Etapa 5: 2-cloro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina **y** 2-cloro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2028] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo y (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla, 12,9 mg, 0,0169 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se neutralizó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,9; RT2(min): 9,0) para proporcionar 1,2 mg (10,7 % de rendimiento, el pico más rápido) de **103a**y 1,2 mg (10,7 % de rendimiento, el pico más lento) de **103b** como sólidos blancos.

[2029] **103a:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 664. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm,*) δ 6,86 (s, 1H), 6,16 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,64 – 3,59 (m, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 4H), 3,15 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 2H), 2,87 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 3H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,82 – 1,57 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,38 – 1,27 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).

[2030] **103b:** LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 664. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm,*) δ 6,68 – 6,53 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,64 – 3,44 (m, 5H), 3,20 – 3,09 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,78 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,37 – 1,29 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).

[2031] **Ejemplo 104:** Compuesto 104




[2032] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-5-cloro-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2033] En nitrógeno, una solución agitada de 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (220 mg, 0,810 mmol, intermediario 76), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,670 mmol), Catacxium A Pd $G_3$ (98,2 mg, 0,130 mmol) y $K_3PO_4$ acuoso (2,25 mL, 1,5 mol/l en agua) en tetrahidrofurano (11,2 mL) se agitó a 60 ºC durante la noche. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de MeOH en $CH_2Cl_2$) para dar 250 mg (52,8 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 702.

[2034] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-cloro-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-

5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2035] En nitrógeno, a una solución agitada de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-5-cloro-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,360 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió NaH (42,7 mg, 1,78 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La solución se agitó a 25 ºC durante 0,5 horas, después se añadió PMB-Cl (126 mg, 0,800 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 5 horas. La solución resultante se desactivó con solución acuosa de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (TFA al 0,05 %)) para dar del compuesto del título 170 mg (50,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 942.

[2036] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2037] En nitrógeno, a una solución agitada de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-cloro-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,180 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió $I_2$ (183 mg, 0,720 mmol) y AgOAc (120 mg, 0,720 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a 25 °C. La solución resultante se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (TFA al 0,05 %)) para dar del compuesto del título 88,0 mg (45,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 1068.

[2038] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

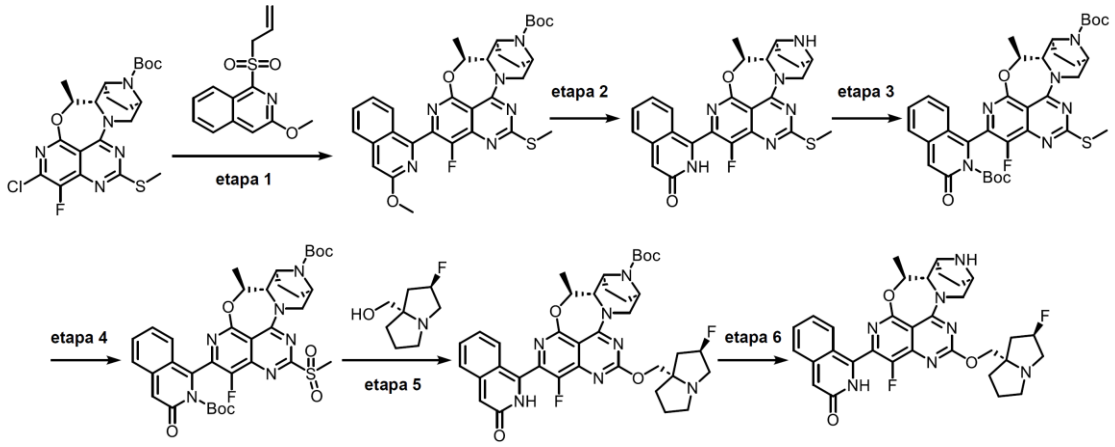
il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2039] En nitrógeno, a una solución agitada de $Cu(FSO_2CF_2COO)_2$ (297 mg, 1,24 mmol), Cu (78,5 mg, 1,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (88,0 mg, 0,0800 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 hora a 25 °C. La solución resultante se diluyó con $H_2O$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (TFA al 0,05 %)) para dar del compuesto del título 32,0 mg (38,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 1010.

[2040] Etapa 5: 3-cloro-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 104)

[2041] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (32,0 mg, 0,0300 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 mL) se agitó durante 1 hora a 25 °C. La mezcla se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 11 % de B a 41 % de B en 7 min, 41 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 5,72) para dar 4,7 mg (22,1 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 670. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,66 (d, *J* = 39,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,28 (d, *J* = 54,3 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,17 – 3,86 (m, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,16 – 2,95 (m, 4H), 2,90 – 2,55 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,02 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,90 – 1,70 (m, 4H), 1,69 – 1,5 (m, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2042] **Ejemplo 105:** Compuesto 105




[2043] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(3-metoxiisoquinolin-1-il)-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2044] En nitrógeno, una solución de 1-(alilsulfonil)-3-metoxiisoquinolina (82,0 mg, 0,310 mmol, intermediario 77), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,210 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,7 mg, 0,0200 mmol), $P(t\text{-}Bu)_2Me.HBF_4$ (10,3 mg, 0,0400 mmol), $Cs_2CO_3$ (135 mg, 0,410 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 120 ºC durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 58,0 mg (46,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 605.

[2045] Etapa 2: 1-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)isoquinolin-3(2*H*)-ona

[2046] Una solución agitada de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(3-metoxiisoquinolin-1-il)-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,332 mmol) en HBr/AcOH (8 mL, 36 % en AcOH) se agitó durante la noche a 80 ºC. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (TFA al 0,05 %)) para proporcionar 110 mg (67,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 491.

[2047] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-oxo-2,3-dihidroisoquinolin-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2048] En nitrógeno, a una solución agitada de 1-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)isoquinolin-3(2*H*)-ona (90,0 mg, 0,183 mmol) en DMF (3 mL) se añadió DMAP (2,3 mg, 0,0180 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (80,1 mg, 0,365 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 ºC durante 5 horas. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 120 mg (87,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 691.

[2049] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-oxo-2,3-dihidroisoquinolin-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2050] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-oxo-2,3-dihidroisoquinolin-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,169 mmol) en $CH_2Cl_2$ (8 mL) se añadió *m*-CPBA (87,6 mg, 0,507 mmol) en lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 90 mg (85,4 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 723.

[2051] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-2-(3-oxo-2,3-dihidroisoquinolin-1-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

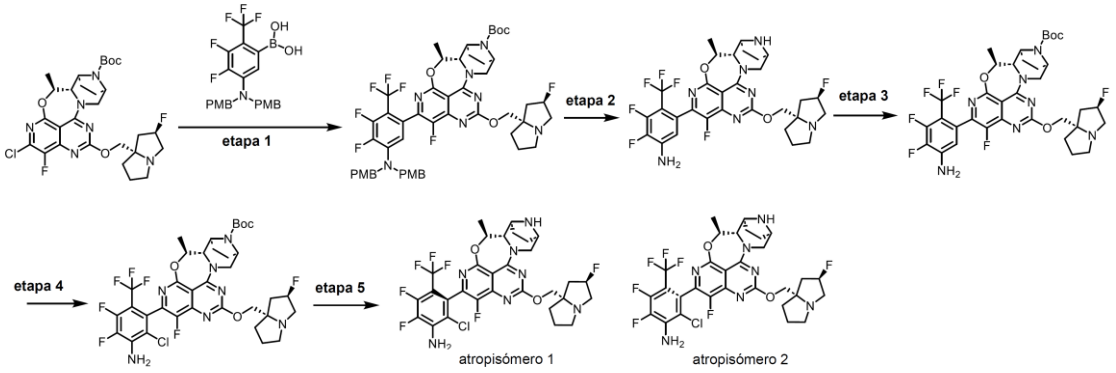
[2052] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-3-oxo-2,3-dihidroisoquinolin-1-il)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (75,0 mg, 0,104 mmol) en tolueno (5 mL) se añadieron *t*-

BuONa (19,9 mg, 0,208 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (24,8 mg, 0,156 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 25 ºC durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de MeOH en $CH_2Cl_2$) para dar 82,0 mg (95,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 702.

[2053] Etapa 6: 1-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)isoquinolin-3(2*H*)-ona (Compuesto 105)

[2054] En nitrógeno, a una solución agitada de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-2-(3-oxo-2,3-dihidroisoquinolin-1-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (82,0 mg, 0,117 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3 mL) se añadió TFA (0,6 mL). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 30*100 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 30 % de B a 60 % de B en 10 min, 60 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 7,5) para proporcionar 9,4 mg (0,120 % de rendimiento) del compuesto del título como sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 602. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 11,5 – 10,5 (m, 1H), 7,92 – 7,78 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 2H), 7,39 – 7,21 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,45 – 5,03 (m, 2H), 4,66 – 4,49 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,09 – 3,86 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,19 – 2,96 (m, 4H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,16 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,54 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2055] **Ejemplo 106:** Compuesto 106



[2056] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2057] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (308 mg, 0,520 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (500 mg, 1,04 mmol), cataCXium A Pd $G_3$ (75,7 mg, 0,100 mmol) y $K_3PO_4$ (1,5 M en agua) (1,1 mL, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a 60 ºC durante 2 horas. La solución se concentró a vacío. El residual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (299 mg, 57,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 994.

[2058] Etapa 2: 2,3-difluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[2059] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,200 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) se agitó a 50 ºC durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (150 mg, crudo) como un sólido amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 654.

[2060] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

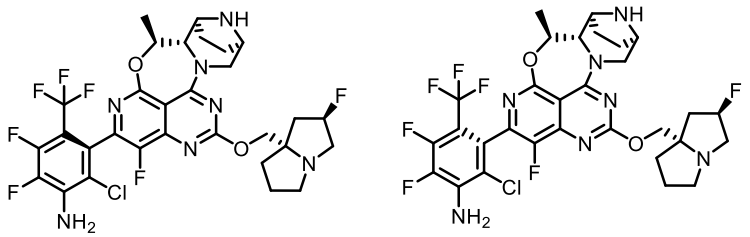
[2061] Una solución de 2,3-difluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (150 mg, 0,230 mmol), $Boc_2O$ (75,0 mg, 0,340 mmol) y DIPEA

(88,9 mg, 0,690 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (75,0 mg, 43,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 754.

[2062] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-cloro-4,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2063] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,0700 mmol) y NCS (53,0 mg, 0,400 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (49,0 mg, 93,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 788.

[2064] Etapa 5: 2-cloro-5,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina



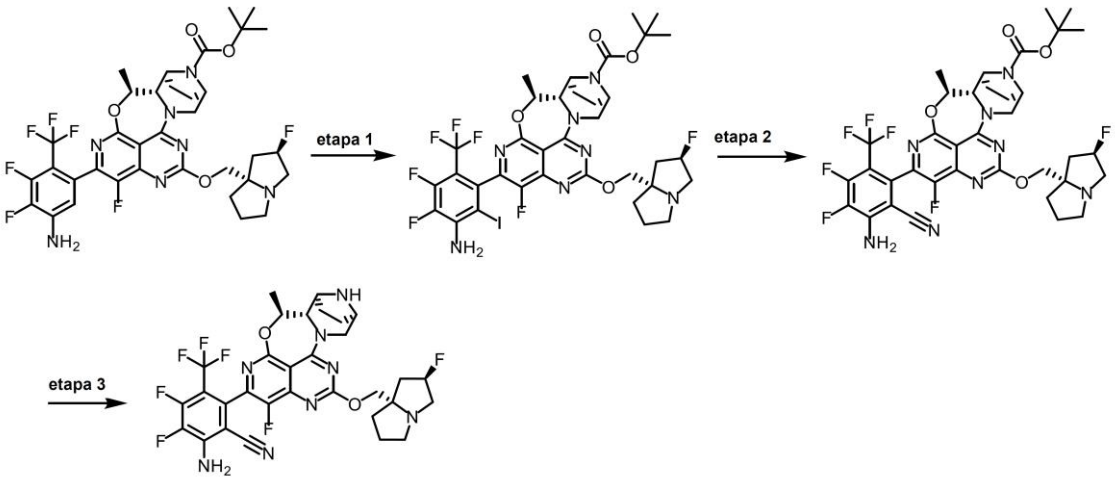
[2065] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-cloro-4,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (49,0 mg, 0,0600 mmol) en diclorometano (1,5 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge

BEH130 Prep OBD C18, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 33 % de B a 50 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 8,4, RT2(min): 9,1; cantidad de corridas: 2) para dar **106a** (7,30 mg, 17,1 % de rendimiento) (el pico más rápido, atropisómero 1) y **106b** (5,00 mg, 11,7 % de rendimiento) (el pico más lento, atropisómero 2) como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 688.

[2066] **106a**: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,86 (s, 2H), 5,28 (d, *J* = 54 Hz, 1H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,14 – 3,89 (m, 3H), 3,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,20 – 2,99 (m, 4H), 2,84 – 2,82 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,20 – 1,93 (m, 3H), 1,91 – 1,73 (m, 4H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,56 – 1,53 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2067] **106b**: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,83 (s, 2H), 5,28 (d, *J* = 54 Hz, 1H), 5,09 – 5,06 (m, 1H), 4,57 – 4,53 (m, 1H), 4,14 – 3,92 (m, 3H), 3,58 – 3,44 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 4H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,19 – 1,95 (m, 3H), 1,90 – 1,73 (m, 4H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2068] **Ejemplo 107:** Compuesto 107




[2069] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-4,5-difluoro-2-yodo-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2070] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-3,4-difluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,200 mmol, ejemplo 97, etapa 1) y NIS (537,8 mg, 2,39 mmol) en ácido acético (2 mL) se agitó a temperatura ambiente

durante la noche. La mezcla se vertió en agua. El producto se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con tiosulfato de sodio saturado acuoso. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (91,0 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 880.

[2071] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-ciano-4,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

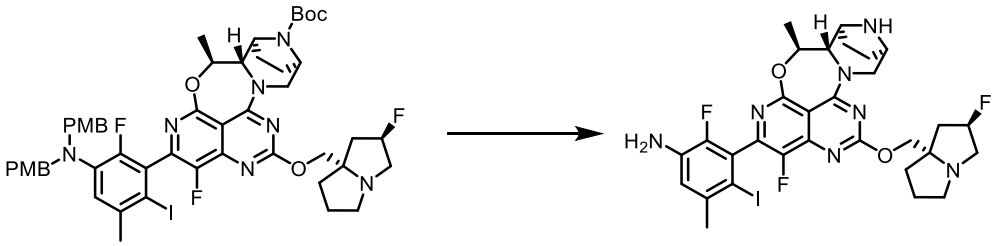
[2072] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-4,5-difluoro-2-yodo-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,0 mg, 0,0900 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,5 mL) se añadió $Zn(CN)_2$ (46,4 mg, 0,400 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (20,1 mg, 0,0200 mmol). La solución se hizo reaccionar en radiación de microondas a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar el compuesto del título (46,0 mg, 64,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 779.

[2073] Etapa 3: 2-amino-3,4-difluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9R)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo

[2074] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-ciano-4,5-difluoro-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (46,0 mg, 0,0600 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió TFA (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente:0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar el compuesto del título (5,80 mg, 14,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 679. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,55 (s, 2H), 5,28 (d, *J* =

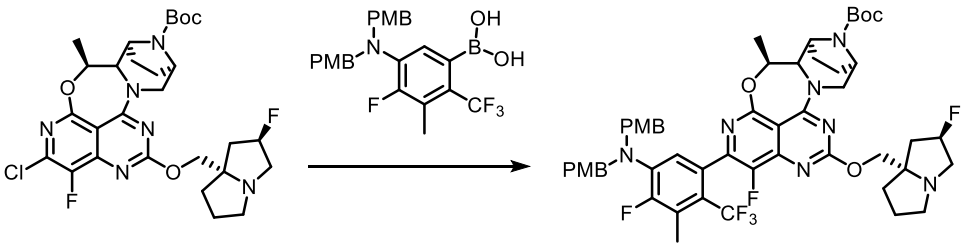
54,3 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,18 – 3,88 (m, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,04 (d, *J* = 24,9 Hz, 4H), 2,83 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,79 – 1,53 (m, 7H), 1,44 (s, 3H).

[2075] **Ejemplo 108:** Compuesto 108



[2076] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-fluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (71,0 mg, 0,0700 mmol) en TFA (2,5 mL) se agitó a 50 ºC durante 4 horas. La reacción se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (columna: columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 27 % de B a 47 % de B en 10 min, 47 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 9,13) para proporcionar 17,0 mg (35,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 623. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d*$_6$, *ppm*) δ 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,18-5,02 (m, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,19 – 3,02 (m, 4H), 2,99-2,82 (m, 2H),2,32 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,05 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 1,89-1,75 (m, 4H),1,71-1,52 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz).

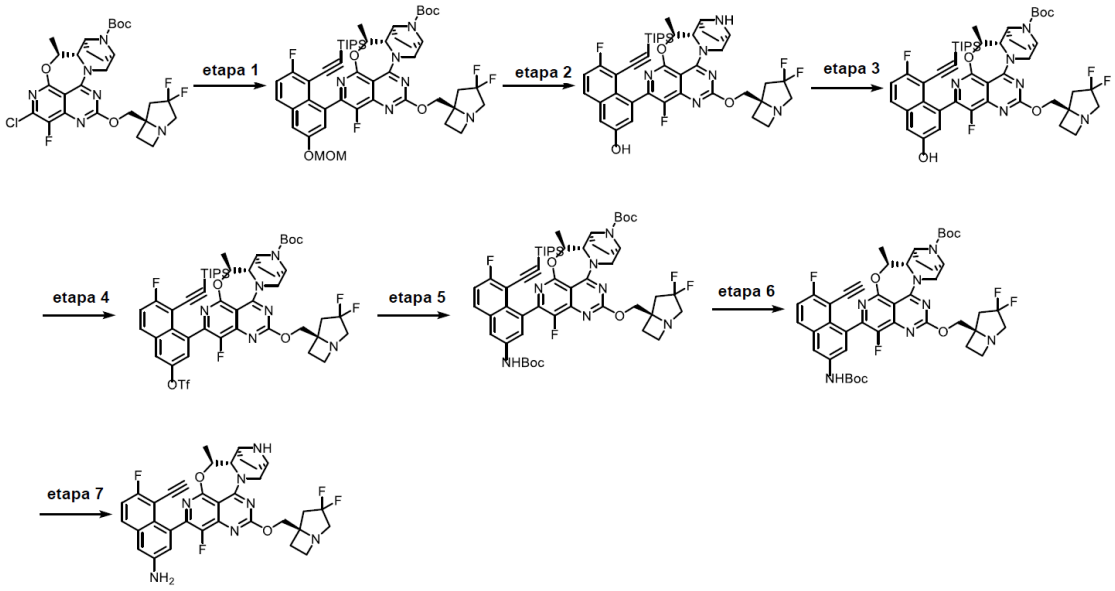
[2077] **Ejemplo 109:** (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo



[2078] En nitrógeno, a una solución de ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (130,5 mg, 0,274 mmol), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-

fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,7 mg, 0,136 mmol) y cataCXium A Pd G3 (20,1 mg, 0,0276 mmol) en THF (8 mL) se añadió $K_3PO_4$ (1,6 mL, 1,5 M en agua). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 60 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-95 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$) para dar 118 mg (87,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): [M+H]+ = 990. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 6,71 (d, *J* = 29,2 Hz, 1H), 5,44 – 5,04 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 19,3 Hz, 5H), 4,17 – 3,98 (m, 3H), 3,94 (s, 1H), 3,71 (s, 6H),–3,16 – 2,92 (m, 4H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,62 (m, 7H), 1,45 (s, 12H).

[2079] **Ejemplo 110:** Compuesto 110




[2080] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2,0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2081] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-

butilo (100 mg, 0,168 mmol), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etinil)triisopropilsilano (215 mg, 0,420 mmol) y cataCXium A Pd G3 (24,1 mg, 0,0331 mmol) en THF (2 mL) se añadió $K_3PO_4$ (0,4 mL, 1,5 M en $H_2O$) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 horas a 60 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título 141 mg (88,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 947.

[2082] Etapa 2: 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-fluoro-5-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-2-ol

[2083] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (141 mg, 0,149 mmol) en DCM (3 mL) se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 mL, 4 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: acetonitrilo 0–80 % en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$) para dar el compuesto del título 102 mg (85,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 803.

[2084] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-hidroxi-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2085] A una solución de 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-fluoro-5-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-2-ol (102 mg, 0,125 mmol) y DIPEA (48,1 mg, 0,372 mmol) en DCM (2 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (41,2 mg, 0,190 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-70 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el compuesto del título 81,0 mg (72,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 903.

[2086] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(((trifluorometil)sulfonilo)oxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2087] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-hidroxi-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (50,2 mg, 0,0554 mmol) y DIPEA (42,6 mg, 0,222 mmol) en DCM (2 mL) se añadió $Tf_2O$ (15,6 mg, 0,0554 mmol) a -60 ºC y la mezcla se agitó a -60 ºC durante 1 hora. La solución se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título 23,4 mg (40,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1035.

[2088] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2089] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-2-(7-fluoro-3-(((trifluorometil)sulfonilo)oxi)-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (21,5 mg, 0,0208 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,5 mg, 0,546 µmol), Xantphos (1,0 mg, 1,73 µmol), $Cs_2CO_3$ (20,3 mg, 0,0623 mmol) y $BocNH_2$ (3,7 mg, 0,0316 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó durante 3 horas a 100 ºC. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH/DCM) para obtener 15,3 mg

(73,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1002.

[2090] Etapa 6: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

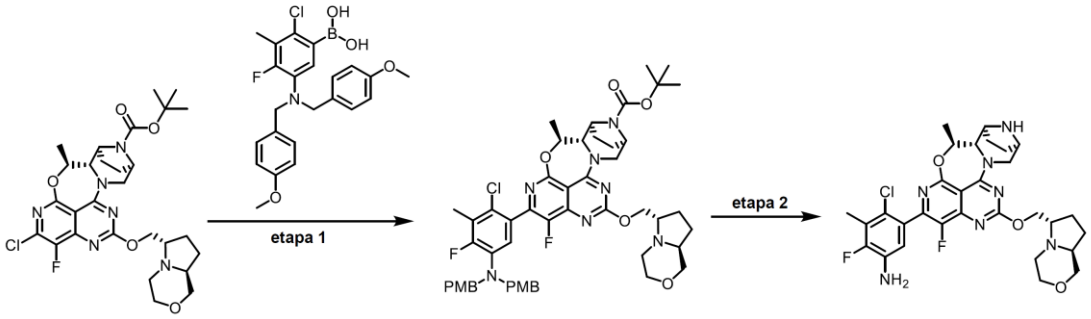
[2091] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etinil)naftalen-1-il)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (15,3 mg, 0,0153 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió CsF (11,3 mg, 0,0745 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título 11 mg (crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 846.

[2092] Etapa 7: 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-amina (Compuesto 110)

[2093] A una solución de TFA (0,05 mL) en HFIP (1 mL) se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-8-etinil-7-fluoronaftalen-1-il)-12-(((*R*)-3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (9,1 mg, 0,0106 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 23 % de B a 48 % de B en 9,5 min, 48 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,2) para dar el compuesto del título 4,9 mg (69,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 646. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,11 – 6,90 (m, 2H), 5,63 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 5,17 – 5,13 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 4,20 – 3,87 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 15,7 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 1H), 3,17 – 3,00 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,71 –

2,59 (m, 1H), 2,48 – 2,28 (m, 3H), 1,84 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,79 – 1,52 (m, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[2094] **Ejemplo 111:** Compuesto 111




[2095] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2096] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,250 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)borónico (224 mg, 0,500 mmol, Intermediario 69), cataCXium A Pd $G_3$ (36,8 mg, 0,0500 mmol) y $K_3PO_4$ (1,5 M en agua) (0,5 mL, 0,750 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se agitó a 60 ºC durante 1,5 horas. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 290 mg el compuesto del título (60 % de pureza). El producto crudo se volvió a purificar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo, 0-10 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (180 mg, 74,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 954.

[2097] Etapa 2: 4-cloro-2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metilanilina ((Compuesto 111)

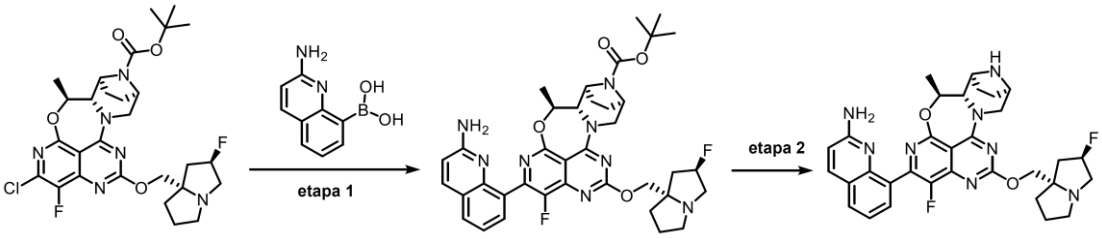
[2098] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato (175 mg, 0,180 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge BEH C18 OBD Prep, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: MeOH--HPLC; caudal: 25 mL/min; gradiente: de 50 % de B a 80 % de B en 7 min, 80 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_T$(min): 6,4) para proporcionar el compuesto del título (19,3 mg, 17,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$= 614. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,10 – 5,06 (m, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 4,43 – 4,38 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 1H), 3,59 – 3,43 (m, 5H), 3,14 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,04 – 2,86 (m, 5H), 2,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,17 – 1,99 (m, 1H), 1,90 – 1,70 (m, 2H), 1,64 – 1,58 (m, 4H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 1H).

[2099] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el ejemplo 111.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 112 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,82 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,49 – 2,43 (m, 3H), 2,19 – 1,99 (m, 1H), 1,90 – 1,73 (m, 2H), 1,76 – 1,54 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,35-1,20 (m, 1H). | 631 |
| 113 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,37 (br, 2H), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 4,54 – 4,52 (m, 1H), 4,44 - 4,42 (m, 1H), 4,16 – 4,13 (m, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 1H), 3,77 - 3,43 (m, 8H), 3,19 - 2,86 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,83 - 1,55 (m, 6H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,40 - 1,33 (m, 1H). | 662 |

[2100] **Ejemplo 114:** Compuesto 114



[2101] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-aminoquinolin-8-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2102] En nitrógeno, a una mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (62,7 mg, 0,110 mmol), ácido (2-aminoquinolin-8-il)borónico (40,0 mg, 0,210 mmol, intermediario 72) y cataCXium A Pd G3 (15,4 mg, 0,0200 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se añadió una solución de $K_3PO_4$ (67,4 mg, 0,320 mmol) en agua (0,5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 5 horas. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en una columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-70 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$) para dar 21,0 mg (28,3 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 701.

[2103] Etapa 2: 8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)quinolin-2-amina (Compuesto 114)

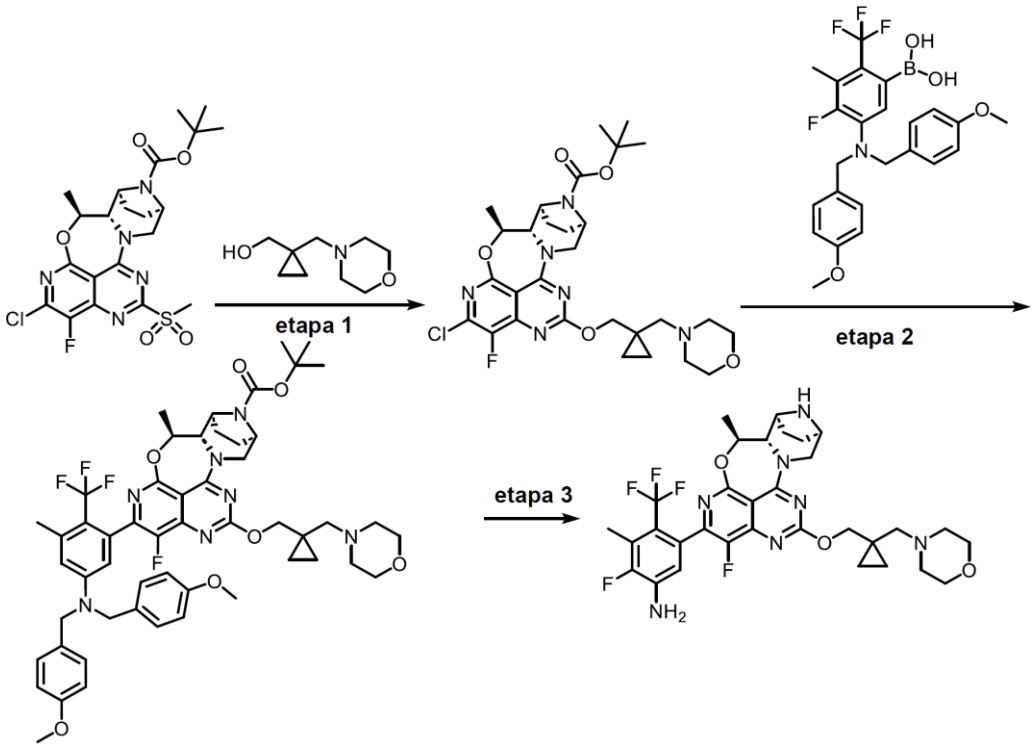
[2104] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-aminoquinolin-8-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 mg, 0,0500 mmol) en diclorometano se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (3 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 20 % de B a 45 % de B en 7 min; longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 8,3; cantidad de corridas: 2) para proporcionar 4,4 mg (25,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 601. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,29 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,18-5,06 (m, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 4,13 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,15 – 2,98

(m, 4H), 2,84 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,89 – 1,59 (m, 7H), 1,46 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H).

[2105] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el ejemplo 114.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 115 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,52 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 54,2 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 14,4, 9,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 3,18 – 2,89 (m, 4H), 2,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,95 – 1,44 (m, 7H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 686 |
| 116 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,39 – 5,20 (m, 1H), 5,13 – 5,05 (m, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 1H), 3,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 2H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,89 – 1,73 (m, 4H), 1,70 – 1,54 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 607 |
| 117 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 6,36 – 6,09 (m, 1H), 5,42 – 5,30 (m, 1H), 5,24 – 4,92 (m, 3H), 4,58 – 4,44 (m, 1H), 4,16 – 3,89 (m, 3H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,44 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,19 – 2,95 (m, 4H), 2,92 – 2,71 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,51 (m, 6H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,04 (s, 9H). | 606 |

[2106] **Ejemplo 118:** Compuesto 118




[2107] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2108] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,389 mmol) y (1-(morfolinometil)ciclopropil)metanol (80,0 mg, 0,467 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió *terc*-butoxisodio (75,0 mg, 0,780 mmol) a 0 $^{o}$C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de metanol en diclorometano) para dar 176 mg (74,7 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 605.

[2109] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2110] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (136 mg, 0,225 mmol), ácido (5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (214 mg, 0,449 mmol) y cataCXium A Pd G3 (32,8 mg, 0,0451 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió una solución de $K_3PO_4$ (143 mg, 0,674 mmol) en agua (0,8 mL). Esta solución se agitó a 60 °C durante 5 horas. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: metanol 0-15 % en diclorometano) para dar 186 mg (82,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 1002.

[2111] Etapa 3: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (Compuesto 118)

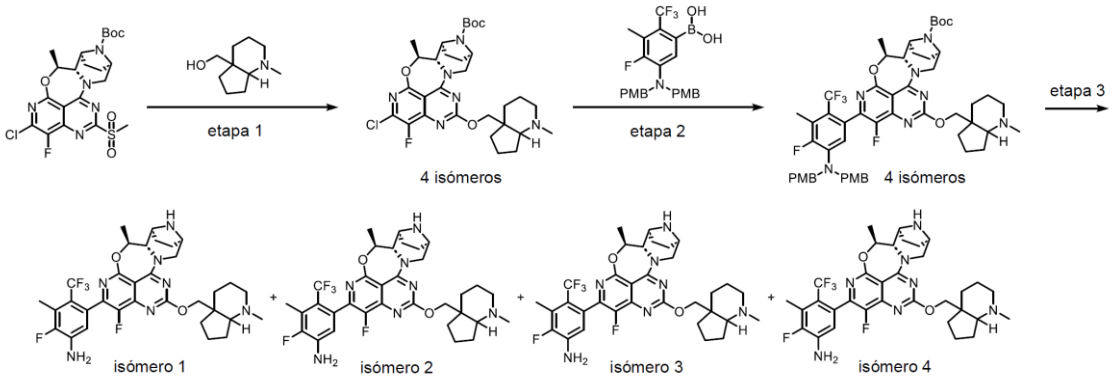
[2112] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,170 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,5) para proporcionar 47,7 mg (42,5 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, m/z): $[M+H]^+$ = 662. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,64 – 6,40 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,11 – 5,04 (m, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 1H), 4,34 – 4,18 (m, 2H), 3,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,63 – 3,39 (m, 6H), 3,00 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,44 – 2,20 (m, 9H), 1,80 (s, 1H), 1,57 (d, J = 26,3 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,63 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 0,41 (t, J = 2,9 Hz, 2H).

[2113] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el ejemplo 118.

| Cmpto. N.° | $^1$H RMN | MS $(M+H)^+$ |
|---|---|---|
| 119 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,67 – 6,45 (m, 1H), 6,02 (br, 2H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 3,98 – 3,95 (m, 1H), 3,59 - 3,57 (m, 1H), 3,48 - 3,46 (m, 1H), 3,06 - 3,02 (m, 1H), 2,83 – 2,78 (m, 1H), 2,32 – 2,28 (m, 4H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 2,08 – 1,53 (m, 11H), 1,45 - 1,39 (m, 4H). | 682 |
| 119 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,68 – 6,45 (m, 1H), 6,02 (br, 2H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,98 – 3,94 (m, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 – 1,45 (m, 12H), 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 682 |
| 120 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,67 – 6,46 (m, 1H), 6,01 (br, 2H), 5,27 - 5,21 (m, 1H), 5,11 - 5,07 (m, 1H), 4,55 – 4,39 (m, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 1H), 3,75 - 3,18 (m, 6H), 3,05 - 3,01 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 – 1,94 (m, 4H), 1,82 - 1,46 (m, 6H), 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 662 |
| 121 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,61 – 6,47 (m, 1H), 6,02 (br, 2H), 5,10 - 5,06 (m, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 3,96 – 3,92 (m, 2H), 3,82 - 3,78 (m, 1H), 3,55 - 3,54 (m, 1H), 3,44 - 3,43 (m, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 1H), 3,06 – 2,99 (m, 3H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 3H), 1,87 - 1,54 (m, 7H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 1H). | 648 |
| 121 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,65 – 6,44 (m, 1H), 6,02 (br, 2H), 5,10 - 5,07 (m, 1H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,44 - 3,43 (m, 1H), 3,03 – 2,77 (m, 4H), 2,37 - 2,32 (m, 4H), 2,21 – 2,06 (m, 2H), 1,87 - 1,55 (m, 7H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,38 - 1,34 (m, 1H). | 648 |
| 122 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,68 – 6,40 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,36 – 4,99 (m, 2H), 4,61 – 4,44 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,62 – 3,41 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 3H), 2,46 – 2,25 (m, 5H), 1,99 – 1,71 (m, 4H), 1,70 – 1,51 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H). | 664 |
| 123 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,74 – 6,37 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,19 – 5,00 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,69 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,35 (m, 2H), 3,20 – 3,09 (m, 2H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 – 1,76 (m, 4H), 1,74 – 1,52 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 67 |

| | | |
|---|---|---|
| 124 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,67 – 6,39 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,09 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,44 – 4,19 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 3H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 3,03 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,48 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H) | 675 |
| 125 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,54 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 5,07 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,62 – 4,32 (m, 2H), 4,23 – 4,07 (m, 1H), 3,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,39 (m, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,86 – 2,65 (m, 3H), 2,14 – 1,94 (m, 1H), 1,78 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,73 – 1,46 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 1,19 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,06 (s, 3H). | 662 |

[2114] **Ejemplo 126:** Compuesto 126 (cuatro isómeros)




[2115] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (cuatro isómeros)

[2116] A una solución de (1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-*il*)metanol (0,60 g, 3,5 mmol, intermediario 95) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió NaH (60 % dispersión en aceite mineral, 425 mg, 10,6 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (907 mg, 1,77 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución de $NH_4Cl$. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: metanol 0-15 % en diclorometano) para dar dos

fracciones como sólidos amarillos. El pico más rápido (80 mg, mezcla del **isómero 1** y el **isómero 2**). El pico más lento (380 mg, mezcla del **isómero 3** y el **isómero 4**). El isómero 1 y el isómero 2 se separaron mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (columna: CHI–LPAK ID, 2*25 cm, 5 µm; fase Mo–le A: Hex($NH_3$-MeOH 0,1 % 2 M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: isocrático 15; longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 13,88; RT2(min): 17,661; volumen de inyección: 0,4 mL; cantidad de corridas: 11) para dar el **isómero 1** (35 mg, el pico más rápido) y el **isómero 2** (30 mg, el pico más lento) como sólidos blancos. El isómero 3 y el isómero 4 se separaron mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna: CHI–LPAK ID, 2*25 cm, 5 µm; fase Mo–le A: Hex($NH_3$-MeOH 0,1 % 2 M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: isocrático 10; longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 12,978; RT2(min): 15,578; volumen de inyección: 0,8 mL; cantidad de corridas: 16) para dar el **isómero 3** (150 mg, el pico más rápido) y el **isómero 4** (150 mg, el pico más lento) como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 603.

[2117] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (cuatro isómeros)

[2118] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (35 mg, 0,058 mmol, **isómero 1 de la última etapa**), ácido (5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (55,4 mg, 0,116 mmol), $K_3PO_4$ (solución acuosa de 1,5 M, 0,2 mL, 0,300 mmol) y cataCXium A Pd G3 (8,50 mg, 0,0116 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se agitó durante 3 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: metanol 0-15 % en diclorometano) para dar el compuesto del título (31 mg, 53 %, **isómero 1**) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1000.

[2119] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, el **isómero 2** (42 mg), el **isómero 3** (185 mg) y el **isómero 4** (180 mg) se obtuvieron como sólidos marrones.

[2120] Etapa 3: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-*il*)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (cuatro isómeros)

[2121] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil) fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il) metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (31 mg, 0,031 mmol, **isómero 1 de la última etapa**) en TFA (10 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 43 % de B a 67 % de B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 8) para dar el **isómero 1** (6,4 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 660.

[2122] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, el **isómero 2,** (5,9 mg), el **isómero 3** (116 mg) y el **isómero 4** (62,9 mg) se obtuvieron como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 660.

[2123] **Isómero 1:** $^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$*, ppm*) δ 6,74 – 6,47 (m, 1H), 5,68 – 5,53 (m, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 3H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,58 – 3,40 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,27 – 2,02 (m, 6H), 2,02 – 1,83 (m, 5H), 1,83 – 1,70 (m, 2H), 1,63 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2124] **Isómero 2:** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,71 – 6,38 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,08 (d, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 1H), 4,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 – 2,11 (s, 4H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,47 (m, 10H), 1,47 – 1,33 (m, 4H).

[2125] **Isómero 3:** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,67 – 6,41 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,08 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,80 – 4,62 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,20 – 3,99 (m, 1H), 3,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,63 – 3,50 (m, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 – 2,01 (m, 4H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,51 (m, 10H), 1,51 – 1,32 (m, 5H), 1,28 – 1,09 (m, 1H), 1,08 – 0,91 (m, 1H).

**Isómero 4:** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,71 – 6,38 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,70 – 4,48 (m, 2H), 4,13 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,62 – 3,40 (m, 2H), 3,11 – 2,76 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,19 – 2,02 (m, 4H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,51 (m, 10H), 1,51 – 1,32 (m, 5H), 1,29 – 0,91 (m, 2H).

[2126] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el ejemplo 126.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 127 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,65 – 6,44 (m, 1H), 6,04 (br, 2H), 5,12 – 5,08 (m, 1H), 4,72 – 4,51 (m, 3H), 4,27 – 4,25 (m, 2H), 4,00 – 3,97 (m, 1H), 3,62 –3,61 (m, 1H), 3,50 – 3,48 (m, 1H), 3,08 – 3,04 (m, 1H), 2,82 – 2,76 (m, 2H), 2,34 – 2,32 (m, 6H), 2,03 – 1,58 (m, 10H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 652 |
| 127 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,65 – 6,43 (m, 1H), 6,04 (br, 2H), 5,13 – 5,08 (m, 1H), 4,72 – 4,51 (m, 3H), 4,29 – 4,27 (m, 2H), 4,02 – 3,99 (m, 1H), 3,65 – 3,63 (m, 1H), 3,53 – 3,49 (m, 1H), 3,10 – 3,06 (m, 1H), 2,83 – 2,77 (m, 2H), 2,34 – 2,32 (m, 6H), 2,03 – 1,60 (m, 10H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 652 |
| 128 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,70 – 6,40 (m, 1H), 6,30 – 5,79 (m, 3H), 5,15 – 4,94 (m, 1H), 4,64 – 4,33 (m, 3H), 4,33 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,69 – 3,48 (m, 3H), 3,16 – 2,99 (m, 3H), 2,89 – 2,79 (m, 2H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 – 1,56 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 642 |
| 129 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,67 – 6,43 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,17 – 5,06 (m, 1H), 4,61 – 4,45 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 3H), 3,10 – 2,89 (m, 4H), 2,37 – 2,21 (m, 4H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,73 (m, 1H), 1,65 – 1,52 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,72 – 0,63 (m, 1H), 0,60 – 0,45 (m, 2H), 0,40 – 0,30 (m, 1H). | 676 |
| 130 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,76 – 6,38 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,77 – 5,52 (m, 1H), 5,13 – 5,04 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,46 – 3,42 (m, 1H), 3,08 – 2,88 (m, 3H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,13 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 5H), 1,74 – 1,50 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 682 |
| 130 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,69 – 6,38 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,78 – 5,51 (m, 1H), 5,15 – 5,02 (m, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,92 (m, 3H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 5H), 1,73 – 1,51 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 682 |

| | | |
|---|---|---|
| 131 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,71 – 6,38 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,16 – 5,03 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 3H), 3,41 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 3H), 3,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H). | 675 |
| 131 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,67 – 6,42 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,14 – 5,03 (m, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 1H), 4,31 – 4,17 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 3,46 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 3H), 3,31 – 3,29 (m, 1H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 3H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 675 |
| 131 (isómero 3) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,70 – 6,38 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,08 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 1H), 4,03 – 3,86 (m, 1H), 3,69 – 3,50 (m, 3H), 3,50 – 3,36 (m, 2H), 3,22 – 2,96 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,76 (m, 3H), 1,74 – 1,50 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 675 |
| 131 (isómero 4) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,74 – 6,37 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,22 – 5,00 (m, 1H), 4,66 – 4,47 (m, 1H), 4,44 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 1H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,72 – 3,35 (m, 5H), 3,22 – 2,97 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,50 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 675 |
| 132 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,52 (d, *J* = 40,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 3H), 3,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H), 1,88 – 1,75 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) | 634 |
| 133 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,72 – 6,46 (m, 1H), 6,03 (br, 2H), 5,11 – 5,07 (m, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,41 – 4,38 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 1H), 3,97 – 3,95 (m, 1H), 3,58 – 3,57 (m, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 2H), 3,13 – 3,11 (m, 1H), 3,07 – 3,05 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,90 – 2,88 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,80 – 2,65 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 2,05 (m, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,66 – 1,33 (m, 8H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,22 – 1,18 (m, 1H). | 717 |
| 133 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,71 – 6,46 (m, 1H), 6,02 (br, 2H), 5,11 – 5,08 (m, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,40 – 4,38 (m, 1H), 4,27 – 4,24 (m, 1H), 3,96 – 3,94 (m, 1H), 3,58 – 3,57 (m, 1H), 3,44 – 3,43 (m, 1H), 3,29 – 3,27 (m, 1H), 3,13 – 3,11 (m, 1H), 3,04 – 3,02 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,67 – 2,61 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 – 2,07 (m, 2H), 1,89 – 1,50 (m, 10H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 2H). | 717 |

| | | |
|---|---|---|
| 133 (isómero 3) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,66 – 6,42 (m, 1H), 6,05 (br, 2H), 5,11 – 5,09 (m, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,39 – 4,37 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 1H), 3,97 – 3,95 (m, 1H), 3,57 – 3,56 (m, 1H), 3,46 – 3,45 (m, 1H), 3,05 – 2,97 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,83 – 2,79 (m, 4H), 2,65 – 2,62 (m, 1H), 2,50 – 2,46 (m, 1H), 2,38 – 2,32 (m, 4H), 1,88 – 1,51 (m, 10H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,41 – 1,35 (m, 1H), 1,26 – 1,22 (m, 1H). | 717 |
| 133 (isómero 4) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,64 – 6,46 (m, 1H), 6,02 (br, 2H), 5,10 – 5,06 (m, 1H), 4,55 – 4,53 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 1H), 4,05 – 4,03 (m, 1H), 3,96 – 3,94 (m, 1H), 3,55 – 3,53 (m, 1H), 3,44 – 3,42 (m, 1H), 3,21 – 3,19 (m, 1H), 3,03 – 2,98 (m, 4H), 2,90 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,80 – 2,73 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,06 – 2,03 (m, 1H), 1,85 – 1,43 (m, 11H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). | 717 |
| 134 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,73 – 6,34 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,16 – 5,01 (m, 1H), 4,62 – 4,40 (m, 2H), 4,30 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,76 (m, 3H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 3,51 – 3,35 (m, 3H), 3,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,73 – 2,57 (m, 2H), 2,39 – 2,24 (m, 5H), 1,96 – 1,72 (m, 3H), 1,71 – 1,46 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H). | 648 |
| 134 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,69 – 6,36 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,08 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,24 (m, 3H), 4,01 – 3,73 (m, 3H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 3H), 3,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 2,39 – 2,23 (m, 6H), 2,00 – 1,72 (m, 2H), 1,72 – 1,45 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 648 |
| 135 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,52 (d, J = 39,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,09 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,65 – 4,37 (m, 3H), 4,17 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 12,4, 4,9 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,43 – 3,39 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,23 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,92 – 2,78 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,86 – 1,48 (m, 5H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 634 |
| 136 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,52 (d, *J* = 39,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,07 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,23 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 3H), 3,1– – 2,85 (m, 4H), 2,56 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,78 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 32,3 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 634 |
| 137 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,70 – 6,39 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,15 – 5,01 (m, 1H), 4,61 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,03 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 5H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,90 (m, 3H), 1,78 – 1,51 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 675 |

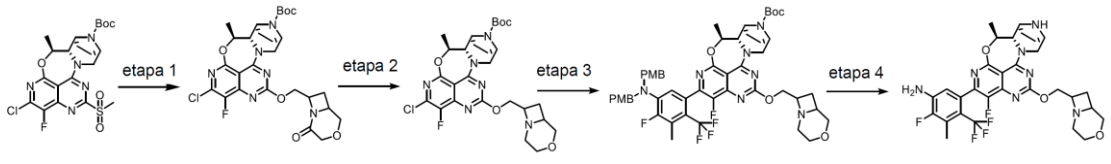
| | | |
|---|---|---|
| 137 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,72 – 6,42 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,14 – 5,01 (m, 1H), 4,61– 4,55 (m, 2H), 4,25 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,98 – 2,89 (m, 5H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,91 (m, 3H), 1,78 – 1,52 (m, 5H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 675 |
| 138 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,68 – 6,32 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,16 – 5,04 (m, 1H), 4,61 – 4,46 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,64 – 3,50 (m, 5H), 3,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,68 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,42 – 2,35 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,71 – 1,50 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 636 |
| 139 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,54 (d, *J* = 60,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H),3,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,03 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,43 – 2,28 (m, 5H), 2,05 (dd, *J* = 14,7, 4,7 Hz, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,79 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,54 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 140 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,54 (d, J = 40,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,35 (d, J = 18,0 Hz, 4H), 2,26 – 2,12 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,72 – 1,49 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 141 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,53 (d, J = 60,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,55 – 5,25 (m 2H), 5,20 – 5,01 (m, 1H), 4,64 – 4,41 (m, 1H), 4,28 – 4,06 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,67 (s,1H), 2,43 – 2,25 (m, 4H), 2,19 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,59 (d, J = 40,5 Hz, 3H), 1,43 (dd, J = 6,5, 3,1 Hz, 3H). | 668 |
| 142 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,53 (d, J = 38,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,08 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,19 – 2,97 (m, 3H), 2,32 (s, 4H), 2,22 (d, J = 22,5 Hz, 3H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H). | 668 |

| | | |
|---|---|---|
| 143 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 41,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,50 – 5,19 (m, 1H), 5,19 – 4,80 (m, 2H), 4,71 – 4,49 (m, 1H), 4,35 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 2H), 3,08-2,84 (m, 3H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 – 1,97 (m, 1H), 1,89 – 1,73 (m, 3H), 1,72 – 1,50 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 143 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 40,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,55 – 5,04 (m, 3H), 4,56 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 2H), 3,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 1H), 3,07 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,93 – 1,76 (m, 4H), 1,75 – 1,52 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 143 (isómero 3) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 40,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,53 – 5,01 (m, 3H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,26 – 4,18 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,24 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,86 – 2,68 (m, 1H), 2,30 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 2,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,92 – 1,73 (m, 4H), 1,72 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 144 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,80 – 6,25 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,16 – 5,00 (m, 1H), 4,93 – 4,69 (m, 1H), 4,60 (s, 4H), 4,57 – 4,36 (m, 3H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,48 – 3,38 (m, 2H), 3,35 (s, 4H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,87 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,73 – 1,50 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 666 |
| 145 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,68 – 6,37 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,06 (d, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 4,94 – 4,67 (m, 1H), 4,58 (s, 4H), 4,55 – 4,35 (m, 3H), 3,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 4H), 3,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,71 – 1,48 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 666 |
| 146 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) 6,67 – 6,37 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,95 – 4,68 (m, 1H), 4,66 – 4,35 (m, 5H), 3,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59 – 3,40 (m, 6H), 3,09 – 2,91 (m, 5H), 2,86 – 2,65 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,87 – 1,73 (m, 1H), 1,71 – 1,49 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 684 |
| 149 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,67 – 6,46 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,10 – 5,06 (m, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 5H), 4,36 – 4,35 (m, 2H), 3,96 – 3,94 (m, 1H), 3,60 – 3,43 (m, 6H), 3,03 – 3,00 (m, 1H), 2,76 – 2,75 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 4H), 2,35 – 2,23 (m, 5H), 1,88 – 1,84 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). | 678 |

| | | |
|---|---|---|
| 150 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,68 – 6,38 (m, 1H), 6,37 – 6,15 (m, 1H), 6,14 – 5,91 (m, 2H), 5,17 – 5,03 (m, 1H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,39 – 4,20 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,91 – 2,64 (m, 3H), 2,41 – 2,27 (m, 6H), 2,24 – 1,99 (m, 2H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 3H), 1,68 – 1,49 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 670 |
| 150 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,68 – 6,40 (m, 1H), 6,38 – 6,13 (m, 1H), 6,09 – 5,91 (m, 2H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 1H), 4,39 – 4,17 (m, 2H), 3,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,91 – 2,66 (m, 3H), 2,41 – 2,23 (m, 6H), 2,21 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,48 (m, 8H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 670 |
| 151 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 57,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,18 – 5,03 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,53 – 3,38 (m, 4H), 3,11 – 2,92 (m, 3H), 2,81 – 2,65 (m, 1H), 2,46 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 3H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,93 – 1,74 (m, 2H), 1,73 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 634 |
| 151 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,52 (d, J = 40,7 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,07 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,43 (m, 1H), 4,37 – 4,16 (m, 2H), 4,07 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,68 (m, 1H), 3,66 – 3,49 (m, 2H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 3,08 – 2,89 (m, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 1,93 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,48 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 634 |
| 152 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 56,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,40 – 5,17 (m, 1H), 5,14 – 5,01 (m, 1H), 4,64 – 4,37 (m, 3H), 4,02 – 3,89 (m, 1H), 3,62 – 3,49 (m, 2H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 2H), 2,39 – 2,27 (m, 3H), 2,24 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,75 (m, 4H), 1,74 – 1,60 (m, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 650 |
| 152 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 58,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,39 – 5,15 (m, 1H), 5,13 – 5,04 (m, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,02 – 3,86 (m, 1H), 3,60 – 3,49 (m, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,84 – 2,80 (m, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 3H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 1,93 – 1,71 (m, 4H), 1,71 – 1,50 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 650 |
| 153 (isómero 1) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,53 (d, J = 57,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 3H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,48 – 2,28 (m, 4H), 2,23 – 2,01 (m, 3H), 1,80 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,76 – 1,49 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |

| | | |
|---|---|---|
| 153 (isómero 2) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,55 (d, J = 57,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,31 – 3,15 (m, 3H), 3,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,48 – 2,29 (m, 4H), 2,23 – 2,02 (m, 3H), 1,81 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,76 – 1,47 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 153 (isómero 3) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,54 (d, J = 40,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,65 – 4,32 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,41 (m, 2H), 3,32 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 2,86 (m, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,30 (d, J = 13,6 Hz, 4H), 2,15 – 1,98 (m, 3H), 1,97 – 1,72 (m, 4H), 1,80 – 1,47 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 154 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,53 (d, J = 55,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,48 – 4,29 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 4H), 3,52 – 3,40 (m, 2H), 3,32 – 3,13 (m, 3H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,84 – 2,66 (m, 2H), 2,32 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,48 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,35 – 1,17 (m, 3H). | 662 |
| 155 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,58 (d, J = 20,7 Hz, 3H), 5,11 – 5,08 (m, 1H), 4,64 – 4,48 (m, 1H), 4,44 – 4,23 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 – 3,52 (m, 2H), 3,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,25 – 3,21(m, 1H), 3,15 – 2,99 (m, 3H), 2,77 (s, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,49 – 2,26 (m, 3H), 1,80 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,74 – 1,52 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H)**.** | 658 |
| 156 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,70 – 6,55 (m, 1H), 6,28 – 5,83 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,05 – 5,17 (m, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,16 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 3,54 – 3,49 (m, 6H), 3,13 – 2,91 (m, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 4H), 2,32 – 2,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,52 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,68 – 0,59 (m, 2H), 0,48 – 0,38 (m, 2H). | 658 |
| 157 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,62 – 6,50 (m, 2H), 6,37 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,40 (m, 2H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,66 – 3,39 (m, 5H), 3,14 – 2,80 (m, 3H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,15 – 1,70 (m, 4H), 1,70 – 1,47 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). | 662 |
| 158 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,78 – 6,58 (m, 1H), 6,41 – 5,91 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,12 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 3,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,74 – 3,41 (m, 7H), 3,22 – 2,93 (m, 5H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,20 – 1,99 (m, 1H), 1,94 – 1,52 (m, 6H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,39 – 1,20 (m, 1H). | 648 |

[2127] **Ejemplo 159:** Compuesto 159 (dos diastereómeros)



[2128] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((2-oxo-4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2129] En nitrógeno, a una solución de rac-(4*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-13-cloro-14-fluoro-9-metil-17-metilsulfonil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19] icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,580 mmol) y 8-(hidroximetil)-4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-2-ona (175 mg, 1,11 mmol, intermediario 111) en tolueno (3 mL) se añadió t-BuONa (112 mg, 1,17 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-6 % de MeOH / DCM) para dar 257 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 591.

[2130] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2131] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((2-oxo-4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (257 mg, 0,430 mmol) en THF (6 mL) se añadió DIBAL-H (6,0 mL, 1 M en THF) a -20 ºC. La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $Na_2SO_4$.10 $H_2O$. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-6 % de MeOH / DCM) para dar 83,0 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 577.

[2132] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2133] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (83,0 mg, 0,140 mmol), ácido [5-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-

metil-2-(trifluorometil)fenil]borónico (137 mg, 0,290 mmol), cataCXium A Pd G3 (21,0 mg, 0,0300 mmol) y $K_3PO_4$ (0,5 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (2,5 mL) se agitó durante 3 horas a 60 ºC. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolventes: 0-70 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 94,1 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 974.

[2134] Etapa 4: 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos diastereómeros)

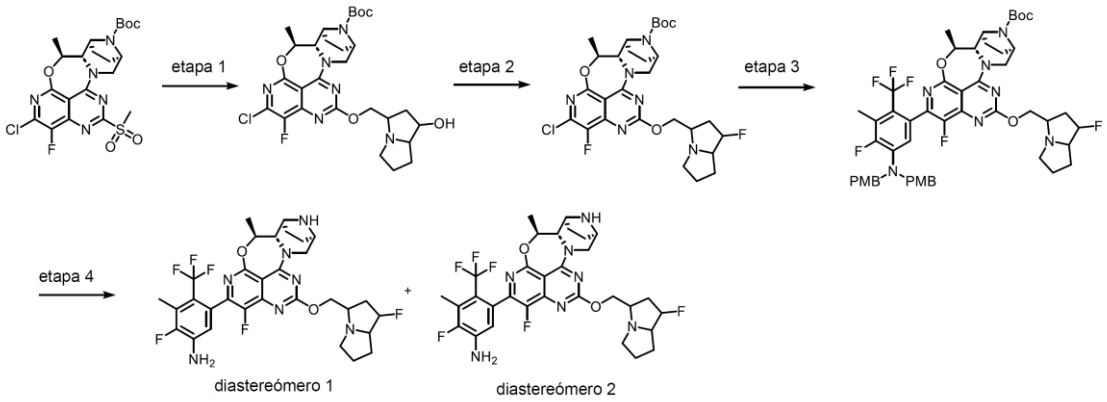
[2135] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((4-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octan-8-il)metoxi)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (94,1 mg, 0,100 mmol) en TFA (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 21 % de B a 41 % de B en 10,5 min; longitud de onda: 220 nm; $R_{T1}$(min): 10) para dar 18,1 mg de producto (mezcla de dos diastereómeros) como un sólido blanco. Los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral (condiciones: Columna: CHIR–PAK IE, 2*25 cm, 5 µm; fase Mob–e A: MtBE (0,5 % de $NH_3$-MeOH 2 M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; 25 % B; longitud de onda: 220/–4 nm; RT1(min): 9,377; RT2(min): 11,805; disolvente de la muestra: EtOH--HPLC) para dar 3,1 mg de **159 (diastereómero 1)** y 2,8 mg de **159 (diastereómero 2)** como sólidos blancos.

[2136] **159 (diastereómero 1):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 634. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,60 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,17 (m, 3H),3,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,57 (m, 2H), 3,57 – 3,42 (m, 4H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,67 (m, 2H), 2,32 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,10 (dt, J = 10,5, 7,2 Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,75 – 1,44 (m, 8H).

[2137] **159 (diastereómero 2):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 634. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,61 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 4,41 – 4,18 (m, 3H),3,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,74 –

3,41 (m, 6H), 3,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 2,31 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,10 (dt, J = 10,5, 7,2 Hz, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,74 – 1,43 (m, 8H).

[2138] **Ejemplo 160:** Compuesto 160 (dos diastereómeros)




[2139] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-hidroxihexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2140] En nitrógeno, a una solución de 3-(hidroximetil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirrolizin-1-ol (459 mg, 2,92 mmol, intermediario 112) en THF (15 mL) se añadió NaH (312 mg, 7,80 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 ºC. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 1,95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ saturado acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-20 % de MeOH / DCM) para dar 246 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 591

[2141] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2142] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-hidroxihexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (246 mg, 0,420 mmol) en DCM (2,5 mL) se añadió DAST (408 mg, 2,53 mmol) a -78 ºC. La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ saturado

acuoso, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-95 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 54,2 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 592.

[2143] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2144] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-((1-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (54,2 mg, 0,0900 mmol), ácido [5-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil]borónico (87,5 mg, 0,180 mmol), cataCXium A Pd G3 (13,4 mg, 0,0200 mmol) y $K_3PO_4$ (0,2 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (0,5 mL) se agitó durante 1,5 horas a 60 ºC. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH / DCM) para dar 63,3 mg del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 990.

[2145] Etapa 7: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos diastereómeros)

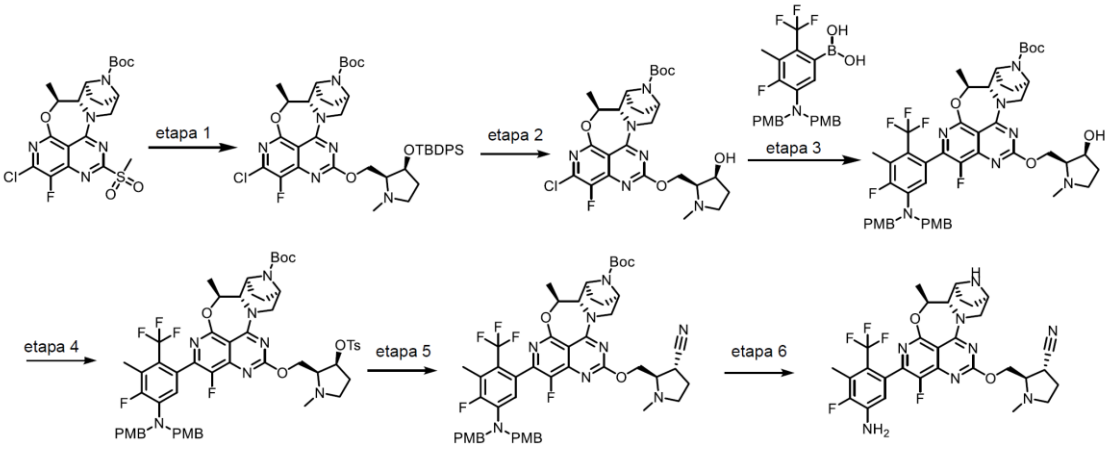
[2146] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-fluorohexahidro-1*H*-pirrolizin-3-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (63,3 mg, 0,0600 mmol) en TFA (2,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-85 % de $CH_3OH$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 35,6 mg como la mezcla de dos diastereómeros. Los diastereómeros de la mezcla se separaron mediante HPLC preparativa quiral (condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, –25 cm, 5 µm; fase móvil – Hex: DCM= 3: 1($NH_3$-MeOH 0,5 % 2 M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; 20 % en 24 min; longitud de onda: 220/2– nm; RT1(min): 16,594; RT2(min):

19,762; disolvente de la muestra: EtOH--HPLC) para dar 6,9 mg de **160 (diastereómero 1)** y 6,8 mg de **160 (diastereómero 2)** como sólidos blancos.

[2147] **160 (diastereómero 1):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 650. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,51 (d, J = 41,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,18 – 4,77 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 3,9– (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 1H), 2,30 (s, 4H), 1,99 – 1,76 (m, 3H), 1,74 – 1,49 (m, 5H), 1,51 – 1,30 (m, 4H).

[2148] **160 (diastereómero 2):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 650. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,52 (d, J = 40,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,16 – 4,80 (m, 2H), 4,61 – 4,43 (m, 1H), 4,43 – 4,27 (m, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 1H), 3,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,48 – 3,37–(m, 2H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 3,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,84 – 2,63 (m, 1H), 2,44 – 2,19 (m, 4H), 1,99 – 1,73 (m, 3H), 1,73 - 1,48 (m, 5H), 1,50 – 1,29 (m, 4H).

[2149] **Ejemplo 161:** Compuesto 161




[2150] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*S*,3*S*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2151] En nitrógeno, a una solución de ((2*S*,3*S*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (400 mg, 1,08 mmol, intermediario 113) y (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (463 mg, 0,900 mmol) en tolueno (1 mL) se añadió *t*-BuONa (173 mg, 1,80 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El

disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-80 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el compuesto del título (413 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 803.

[2152] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2153] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*S*,3*S*)-3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, 0,490 mmol) y TBAF (2,43 mL, 2,43 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-5 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (190 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 565.

[2154] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2155] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,300 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (287,18 mg, 0,6000 mmol), cataCXium A Pd $G_3$ (43,8 mg, 0,0600 mmol) y $K_3PO_4$ (1,5 M en agua) (0,1 mL) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a 60 $^oC$ durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH en DCM) para

dar el compuesto del título (224 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 962.

[2156] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((2*S*,3*S*)-1-metil-3-(tosiloxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2157] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*S*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,190 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió $Et_3N$ (56,7 mg, 0,560 mmol), TsCl (39,1 mg, 0,210 mmol) y 4-DMAP (1,1 mg, 0,0090 mmol) a 0 $^oC$. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (126 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1116.

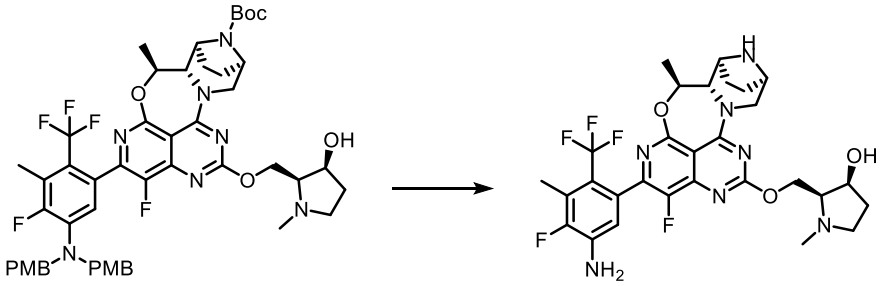
[2158] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((2*R*,3*R*)-3-ciano-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2159] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(((2*S*,3*S*)-1-metil-3-(tosiloxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,103 mmol) en dimetil sulfóxido (1 mL) se añadió NaCN (21,9 mg, 0,450 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 55 °C. A continuación, se añadió NaCN adicional (219 mg, 4,50 mmol), y la mezcla se agitó a 55 °C durante la noche. La reacción se desactivó con agua, se extrajo con $Et_2O$. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-70 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el compuesto del título (28 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 971.

[2160] Etapa 6: (2*R*,3*R*)-2-((((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4°fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)°henil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-12-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-carbonitrilo

[2161] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((2*R*,3*R*)-3-ciano-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (31,0 mg, 0,0300 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna Xselect CSH F-Phenyl OBD, 30*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 39 % de B a 61 % de B en 10 min, 61 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,5) para dar el compuesto del título (3,8 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 631. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,55 (d, J = 37,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,11 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,59 – 4,29 (m, 3H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,10 – 2,99 (m, 2H), 2,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,39 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,62 (d, J = 12,2 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

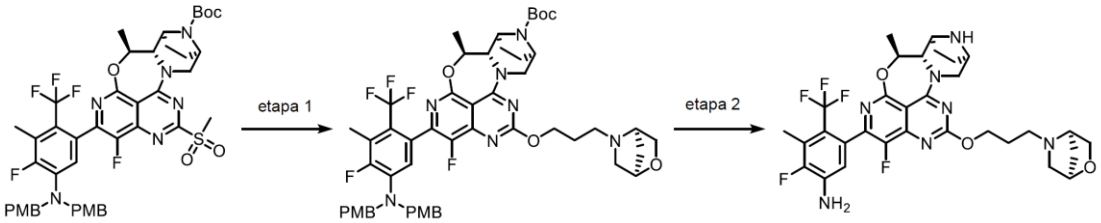
[2162] **Ejemplo 162:** Compuesto 162




[2163] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2S,3S)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (20,0 mg, 0,0208 mmol, a partir del **compuesto 161**) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 26 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda:

254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,9) para dar el compuesto del título (1,2 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 622. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,54 (d, J = 40,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,20 – 5,05 (m, 1H), 4,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 2H), 4,35 – 4,18 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,93 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,32 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 2,16 – 1,98 (m, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,74 – 1,51 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2164] **Ejemplo 163:** Compuesto 163




[2165] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(3-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propoxi)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2166] En nitrógeno, a una solución de 3-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propan-1-ol (62,1 mg, 0,400 mmol, intermediario 114) en THF (2,5 mL) se añadió NaH (35,2 mg, 0,880 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 20 min. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil) fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,1 mg, 0,0900 mmol, intermediario 113) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sistema de reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH/DCM) para dar 52,5 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 988.

[2167] Etapa 2: 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(3-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

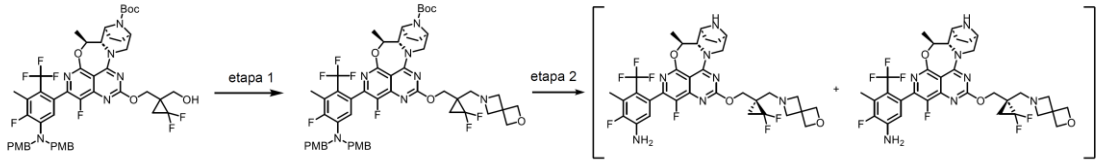
[2168] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(3-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)propoxi)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-

(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (52,5 mg, 0,0500 mmol) en TFA (2,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la solución se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 26 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 9 para dar 10,4 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 648. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,52 (d, J = 38,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,17 – 5,01 (m, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 1H), 4,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 3,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,49 – 3,39 (m, 3H), 3,00 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,84 – 2,70 (m, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 2H), 2,37 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,90 – 1,49 (m, 8H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2169] **Ejemplo 164**: El compuesto 164 se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el ejemplo 163.

[2170] **164:** $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 6,54 (d, J = 40,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,19 – 5,03 (m, 1H), 4,67 – 4,48 (m, 1H), 4,46 – 4,26 (m, 3H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 3H), 3,04 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,77 – 2,58 (m, 2H), 2,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 3H), 1,93 – 1,78 (m, 3H), 1,77 – 1,50 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2171] **Ejemplo 165**: Compuesto 165 (mezcla y dos diastereómeros separados)




[2172] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)

[2173] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((2,2-difluoro-1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,248 mmol, intermediario 118) y NMO (58,0 mg, 0,496 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió TPAP (43,6 mg, 0,124 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano. Al filtrado combinado se añadió NaOAc (305 mg, 3,72 mmol) y 2-oxa-6-azaspiro [3.3]heptano (369 mg, 3,72 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60 ºC. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió $NaBH_3CN$ (234 mg, 3,72 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (200 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1050.

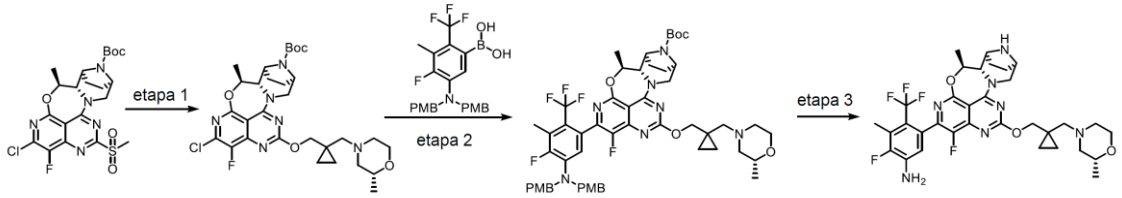
[2174] Etapa 2: ((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos isómeros)

[2175] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,190 mmol, mezcla de diastereómeros) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 9,6) para dar **165 (mezcla de diastereómeros** con respecto al centro estereogénico de difluorociclopropilo**)** (25,1 mg). LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 710. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,68 – 6,37 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,14 – 5,02 (m, 1H), 4,70 – 4,42 (m, 6H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 3,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,33 – 3,30 (m, 1H), 3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,91 – 2,69 (m, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,58 (m, 3H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2176] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el ejemplo 165.

| Cmpto. N.° | $^1$H RMN | MS $(M+H)^+$ |
|---|---|---|
| 166 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 39,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,17 – 5,02 (m, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 2H), 4,42 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,63 – 3,54 (m, 1H), 3,53 – 3,38 (m, 3H), 3,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,92 – 2,68 (m, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,90 – 1,48 (m, 8H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 710 |
| 167 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,54 (d, J = 59,6 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,72 – 4,35 (m, 3H), 3,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,44 (m, 6H), 3,06 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,47 – 2,23 (m, 8H), 1,88 – 1,49 (m, 6H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 698 |

[2177] **Ejemplo 168**: Compuesto 168




[2178] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2179] A una solución de (*R*)-(1-((3-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metanol (360 mg, crudo) en THF (5 mL) se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 156 mg, 3,90 mmol) en porciones a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,390 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de

EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (139 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 619.

[2180] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2181] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (139 mg, 0,225 mmol), ácido (5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (215 mg, 0,450 mmol), $K_3PO_4$ (solución acuosa de 1,5 M, 0,8 mL, 1,20 mmol) y cataCXium A Pd G3 (32,8 mg, 0,0450 mmol) en THF (4 mL) se agitó durante 1 hora a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (210 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1016.

[2182] Etapa 3: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-2-metilmorfolino) metil)ciclopropil) metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

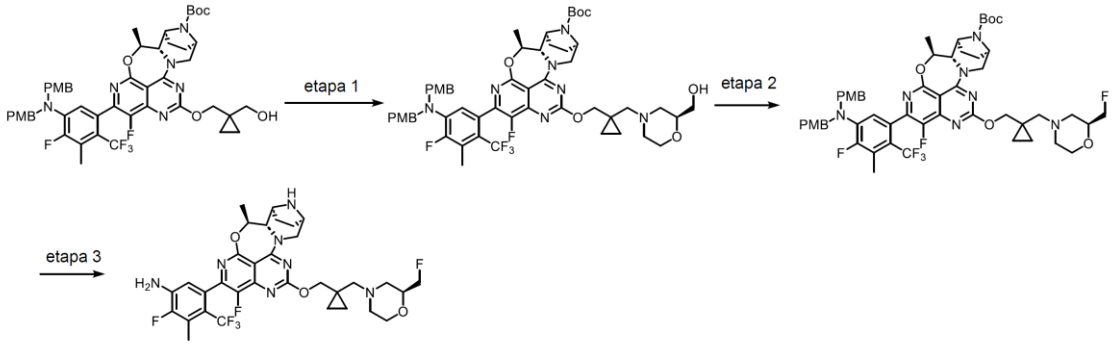
[2183] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((*R*)-2-metilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,207 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: MeOH--HPLC; caudal: 25 mL/min; gradiente: de 62 % de B a 84 % de B en 9 min, 84 % de B; longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 6,77) para dar el compuesto del título (20,0 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 676. $^1H$ RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,64 – 6,38 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,56 – 4,44

(m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 3,50 – 3,39 (m, 4H), 3,00 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,84 – 2,68 (m, 2H), 2,35 – 2,17 (m, 5H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,69 – 1,50 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,70 – 0,54 (m, 2H), 0,51 – 0,29 (m, 2H).

Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el **ejemplo 168.**

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 169 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,68 – 6,41 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 2H), 4,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 3H), 3,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,91 – 2,73 (m, 2H), 2,65 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,91 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,50 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,66 – 0,54 (m, 2H), 0,54 – 0,34 (m, 2H). | 674 |
| 170 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,75 – 6,30 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,13 – 5,02 (m, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 1H), 4,38 – 4,10 (m, 3H), 3,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 4H), 3,00 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,54 – 2,48 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,90 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,48 (m, 5H), 1,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 3H), 0,65 – 0,50 (m, 2H), 0,50 – 0,34 (m, 2H). | 674 |

[2184] **Ejemplo 171:** Compuesto 171




[2185] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(((*S*)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2186] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-

5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,214 mmol, intermediario 122) y NMO (50,2 mg, 0,428 mmol) en diclorometano (4 mL) se añadió TPAP (37,6 mg, 0,107 mmol) a 0 $^{o}$C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano. Al filtrado combinado se añadieron NaOAc (264 mg, 3,22 mmol) y una solución de (*S*)-morfolin-2-ilmetanol en diclorometano (4 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (202 mg, 3,22 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) y cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-50 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (85,0 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1032.

[2187] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(((*S*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2188] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil) fenil)-1-fluoro-12-((1-(((*S*)-2-(hidroximetil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (85,0 mg, 0,0824 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió DAST (66,4 mg, 0,412 mmol) por goteo a -60 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) y cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-50 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar

el compuesto del título (32,0 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1034.

[2189] Etapa 3: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-((1-(((*S*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

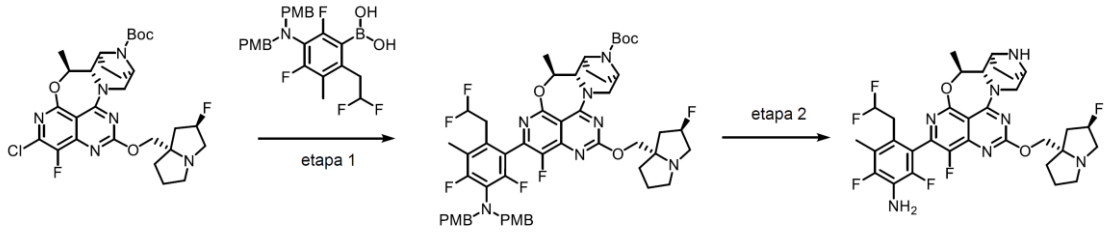
[2190] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-((1-(((*S*)-2-(fluorometil)morfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (32,0 mg, 0,0309 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 9) para dar el compuesto del título (7,0 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 694. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,70 – 6,40 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 3H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 2H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,02 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), 2,30 – 2,23 (m, 5H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,74 (m, 2H), 1,73 – 1,52 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,72 – 0,61 (m, 2H), 0,48 – 0,38 (m, 2H).

[2191] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el ejemplo 171.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 172 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,71 – 6,39 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 1H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 4,38 – 4,16 (m, 3H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,69 – 3,40 (m, 5H), 3,02 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,34 – 2,28 (m, 5H), 2,06 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 2H), 1,72 – 1,52 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,70 – 0,62 (m, 2H), 0,49 – 0,39 (m, 2H). | 694 |

| | | |
|---|---|---|
| 173 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,68 – 6,38 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,36 – 4,94 (m, 2H), 4,62 – 4,44 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,52 (m, 3H), 3,46 – 3,42 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,88 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,49 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,60 – 0,39 (m, 4H). | 650 |
| 174 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,70 – 6,34 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,06 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,66 – 4,41 (m, 6H), 4,14 (s, 2H), 3,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 1H), 3,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 4H), 2,99 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 5H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,48 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,55 – 0,46 (m, 2H), 0,44 – 0,35 (m, 2H). | 674 |

[2192] **Ejemplo 175:** Compuesto 175




[2193] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2194] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (75,1 mg, 0,130 mmol), ácido (3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2,4-difluoro-5-metilfenil)borónico (155 mg, 0,321 mmol, intermediario 124), $K_3PO_4$ (0,19 mL, 1,5 M en $H_2O$) y Xphos Pd G3 (21,4 mg, 0,0300 mmol) en 2-metil-2-butanol (1 mL) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-10 % de MeOH/DCM) para dar 84,1 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 764.

[2195] Etapa 2: 4-(2,2-difluoroetil)-2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-

hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina

[2196] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*Hs*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,1 mg, 0,0800 mmol) en TFA (3 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,9) para proporcionar 40,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 664. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 5,80-6,47 (m, 1H), 5,41-5,21 (m, 3H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,78-4,57 (m, 1H), 4,18-3,92 (m, 3H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,45 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,25-3,04 (m, 4H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 3H), 2,12-2,09 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 3H), 1,52-1,44 (m, 3H).

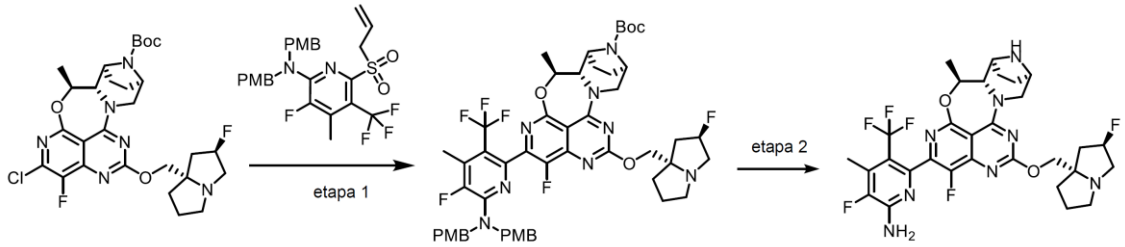
[2197] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe en el **Ejemplo 175**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 176 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 13,30 (s, 1H), 7,78 – 7,63 (m, 2H), 5,29 (d, *J* = 54,3 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,15 – 3,98 (m, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 4H), 2,87 -2,78 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,91 – 1,74 (m, 4H), 1,77 – 1,51 (m, 3H), 1,46 (s, 3H). | 623 |
| 177 | $^1$ H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,48 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,29 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,17 – 5,00 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 18,2, 9,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,14 – 2,92 (m, 4H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 – 1,93 (m, 3H), 1,93 – 1,72 (m, 4H), 1,58 (dd, J = 25,2, 7,1 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 583 |
| 178 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8,09 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,28 (d, *J* = 54,0 Hz, 1H), 5,09 – 5,06 (m, 1H), 4,56 – 4,52 (m, 1H), 4,11 – 4,08 (m, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,57 – 3,56 (m, 1H), 3,45 – 3,43 (m, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 4H), 2,84 – 2,79 (m, 2H), 2,14 – 1,98 (m, 3H), 1,86 – 1,54 (m, 7H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). | 619 |

| | | |
|---|---|---|
| 179 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,44 – 7,42 (m, 2H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,54 – 6,48 (m, 2H), 5,27 (d, *J* = 54,0 Hz, 1H), 5,14 – 5,11 (m, 1H), 4,57 – 4,55 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 3H), 3,59 – 3,44 (m, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 4H), 2,84 – 2,82 (m, 1H), 2,38 – 2,36 (m, 1H), 2,28 – 2,06 (m, 4H), 1,87 – 1,56 (m, 7H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 0,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H). | 629 |
| 180 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,73 – 6,46 (m, 1H), 6,38 – 6,18 (m, 2H), 5,29 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,02 – 5,18 (m, 1H), 4,60 – 4,31 (m, 1H), 4,19 – 3,86 (m, 3H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,35 (m, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 – 2,95 (m, 4H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,92 – 1,72 (m, 4H), 1,70 – 1,50 (m, 3H), 1,49 – 1,36 (m, 3H). | 660 |
| 181 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) *δ* 7,15 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,82 – 6,66 (m, 1H), 6,06 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 5,38 – 5,20 (s, 3H), 5,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 5H), 2,82 (s, 2H), 2,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,51 –1,49 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27– 1,15 (m, 3H). | 646 |
| 181 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) *δ* 7,15 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,82 – 6,66 (m, 1H), 6,06 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 5,38 – 5,20 (s, 3H), 5,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,11 – 3,06 (m, 2H), 3,14 – 2,92 (m, 3H), 2,85 – 2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 4H), 1,62 –1,49 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27– 1,15 (m, 3H). | 646 |
| 182 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,75 (dd, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 5,44 – 5,18 (m, 3H), 5,18 – 5,03 (m, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 1H), 4,15 – 3,92 (m, 3H), 3,66 – 3,43 (m, 4H), 3,14 – 2,97 (m, 4H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,90 – 1,73 (m, 5,3 Hz, 4H), 1,70 – 1,50 (m, 3H), 1,44 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 3H). | 664 |
| 183 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,36-5,21 (m, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,73-3,54 (m, 3H), 3,50 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,14-2,99 (m, 4H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 4H), 1,73-1,53 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 668 |
| 184 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, *ppm*) δ 6,28 (d, J = 35,8 Hz, 3H), 5,29 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,12 – 5,06 (m, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,10 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,07 (m, 2H), 3,02 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,98 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 1,87 – 1,81 (m, 4H), 1,71 – 1,50 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H). | 649 |

| | | |
|---|---|---|
| 185 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,32 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,30 (d, *J* = 54,4 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,62 – 4,57 (m, 1H), 4,19 – 3,98 (m, 3H), 3,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,54 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 3,13 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 3,03 (s, 1H), 2,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,91 – 1,70 (m, 7H), 1,68 – 1,42 (m, 3H). | 647 |
| 186 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,84 – 6,69 (m 1H), 6,37 – 5,83 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,48 – 5,08 (m, 2H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 2H), 4,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 4H), 3,07 (s, 1H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 2H), 1,98 – 1,60 (m, 7H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 666 |
| 187 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,12 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 1H), 6,43 – 5,82 (m, 1H), 5,62 – 5,16 (m, 4H), 4,84 – 4,60 (m, 1H), 4,47 – 4,16 (m, 4H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 3,44 – 3,31 (m, 4H), 3,15 – 2,81 (m, 3H), 2,42 – 2,11 (m, 3H), 2,09 – 1,69 (m, 8H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 632 |
| 188 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,67 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,29 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,14 – 5,02 (m, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,89 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,49 – 3,42 (m, 1H), 3,19 – 2,97 (m, 4H), 2,92 – 2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 2,11 – 2,93 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 4H), 1,72 – 1,51 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 631 |
| 189 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,30 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,12 – 5,81 (m, 3H), 5,43 – 5,14 (m, 1H), 5,12 – 5,07 (m, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,19 – 3,03 (m, 4H), 3,03 – 2,86 (m, 3H), 2,84 – 2,81 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,04 – 1,98 (m, 2H), 1,91 – 1,67 (m, 4H), 1,62 (d, *J* = 9,3 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). | 629 |
| 190 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,71-6,62 (m, 1H), 6,36-5,95 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,36-5,18 (m, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,62-4,44 (m, 1H), 4,09 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,02-3,83 (m, 2H), 3,42-3,59 (m, 3H), 3,13-2,92 (m, 6H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,92-1,73 (m, 4H), 1,71-1,49 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 650 |

[2198] **Ejemplo 191**: Compuesto 191



[2199] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-fluoro-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2200] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,2 mg, 0,100 mmol), 6-(alilsulfonil)-3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (82,0 mg, 0,150 mmol, intermediario 129), $Pd(OAc)_2$ (1,14 mg, 0,010 mmol), $P(t\text{-}Bu)_2MeHBF_4$ (2,52 mg, 0,0100 mmol) y $Cs_2CO_3$ (66,2 mg, 0,200 mmol) en 1,4-doxano (1 mL) se agitó durante 2 h a 120 °C. La reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-90 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 35,1 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 991.

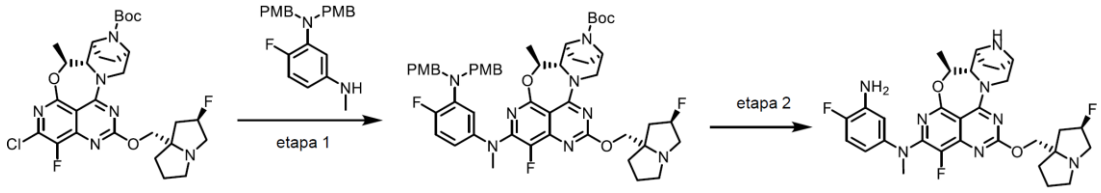
[2201] Etapa 2: 3-fluoro-6-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2202] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-5-fluoro-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (35,1 mg, 0,0400 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 31 % de B a 47 % de B en 8,5 min; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 6,5) para proporcionar 9,30 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 651. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,15 (s, 2H), 5,36-5,18 (m, 1H), 5,07 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 3H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 3H), 2,13-2,07 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,95-1,76 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2203] **Ejemplo 192**: El Compuesto **192** se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe en el **Ejemplo 191**.

[2204] $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 7,18 (s, 2H), 5,15-5,07 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,44 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,10-2,97 (m, 3H), 2,83-2,85 (m, 1H), 2,72 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,45-2,23 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,78-1,56 (m, 5H), 1,48-1,38 (m, 4H). MS $(M+H)^+$ 695.

[2205] **Ejemplo 193**: Compuesto 193



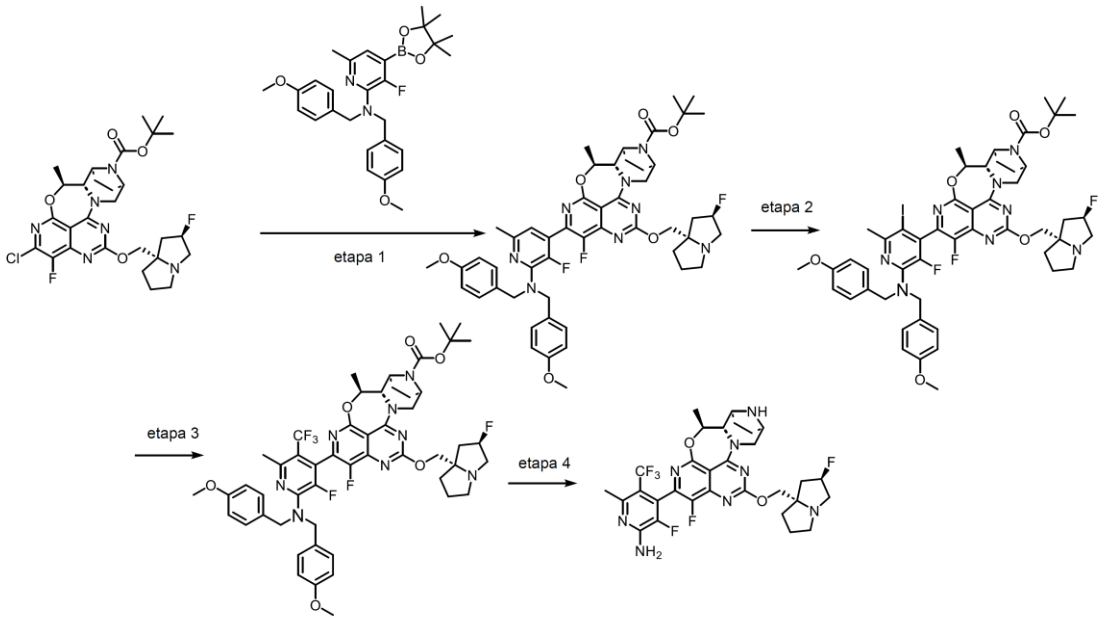

[2206] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-((3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluorofenil)(metil)amino)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2207] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,250 mmol), 4-fluoro-$N^3$,$N^3$-*bis*(4-metoxibencil)-$N^1$-metilbenceno-1,3-diamina (190 mg, crudo, intermediario 137), $Cs_2CO_3$ (326 mg, 1,00 mmol), $Pd(OAc)_2$ (28,0 mg, 0,125 mmol) y Xantphos (57,8 mg, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó durante 1 hora a 110 $^o$C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (110 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 938.

[2208] Etapa 2: 4-fluoro-$N^1$-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-$N^1$-metilbenceno-1,3-diamina

[2209] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-((3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluorofenil)(metil)amino)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,110 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 8,9) para dar el compuesto del título (23,3 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 597. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 7,04 – 6,82 (m, 1H), 6,58 – 6,41 (m, 1H), 6,38 – 6,26 (m, 1H), 5,35 (d, *J* = 53,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,07 – 4,96 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 4,07 – 3,84 (m, 3H), 3,62 – 3,54 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,69 (m, 4H), 1,68 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2210] **Ejemplo 194:** Compuesto 194




[2211] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2212] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-

oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (93,9 mg, 0,160 mmol), 3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (130 mg, 0,263 mmol, intermediario 125), cataCXium A Pd $G_3$ (23,1 mg, 0,0300 mmol) y $K_3PO_4$ (1,5 M en agua, 0,3 mL) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (180 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 923.

[2213] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2214] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,180 mmol) y NIS (41,4 mg, 0,180 mmol) en ácido acético (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (141 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1049.

[2215] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

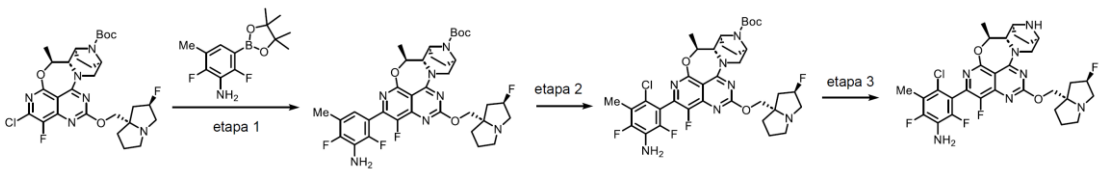
[2216] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,110 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de cobre(II) (716 mg, 1,72 mmol) y Cu (110 mg, 1,72 mmol) se añadió *N*,*N*-dimetilacetamida (2 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante

se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (75 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 991.

[2217] Etapa 4: 3-fluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2218] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,0700 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 22 % de B a 42 % de B en 10 min; longitud de onda: 220 nm; $R_{T1}$(min): 9,7) para dar el compuesto del título (17,1 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 651. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,18 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,11 – 5,03 (m, 1H), 4,63 – 4,50 (m, 1H), 4,16 – 3,88 (m, 3H), 3,53 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 4H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 3H), 2,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,92 – 1,48 (m, 7H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2219] **Ejemplo 195:** Compuesto 195




[2220] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2221] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-

oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,169 mmol), 2,6-difluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (68,1 mg, 0,253 mmol), $K_3PO_4$ (1,5 M en $H_2O$, 0,6 mL, 0,900 mmol) y cataCXium A Pd G3 (24,6 mg, 0,0338 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agitó durante 3 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (77,0 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 700.

[2222] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-6-cloro-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

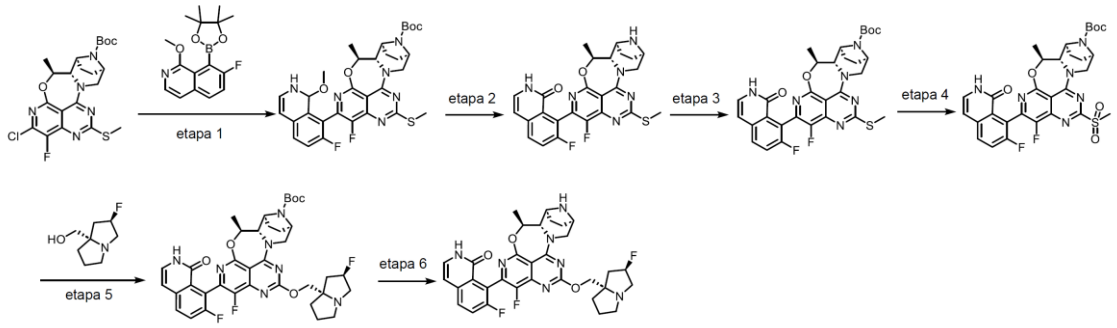
[2223] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,157 mmol) en AcOH (10 mL) se añadió NCS (41,9 mg, 0,314 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (110 mg) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 734.

[2224] Etapa 3: 4-cloro-2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina

[2225] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-6-cloro-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,149 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60

mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,9) para dar el compuesto del título (29,5 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 635. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 5,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 1H), 4,17 – 3,91 (m, 3H), 3,63 – 3,41 (m, 2H), 3,18 – 2,94 (m, 4H), 2,91 – 2,68 (m, 2H), 2,32 – 2,19 (m, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 4H), 1,73 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2226] **Ejemplo 196:** Compuesto 196




[2227] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-metoxiisoquinolin-8-il)-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2228] En nitrógeno, una solución de 7-fluoro-1-metoxi-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (269 mg, 0,890 mmol, intermediario 140), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (357 mg, 0,740 mmol) y cataCXium A Pd $G_3$ (107 mg, 0,150 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 mL) y $K_3PO_4$ (1,5 M en agua, 1,5 mL) se agitó a 60 ºC durante la noche. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y se secó en $Na_2SO_4$ anhidro. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-70 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (255 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 623.

[2229] Etapa 2: 7-fluoro-8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)isoquinolin-1-ol

[2230] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-metoxiisoquinolin-8-il)-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (255 mg, 0,410 mmol) en 40 % de HBr/AcOH (5 mL) se agitó a 80 ºC durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (175 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 509.

[2231] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-8-il)-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2232] Una solución de 7-fluoro-8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)isoquinolin-1-ol (230 mg, 0,450 mmol), $Boc_2O$ (197 mg, 0,900 mmol) y DIPEA (875 mg, 6,78 mmol) en diclorometano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (148 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 609.

[2233] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-8-il)-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2234] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-8-il)-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (135 mg, 0,220 mmol) en acetato de etilo (2 mL) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (38,3 mg, 0,220 mmol) en EtOAc (0,5 mL) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar el compuesto del título (136 mg) como un sólido rosado. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 641.

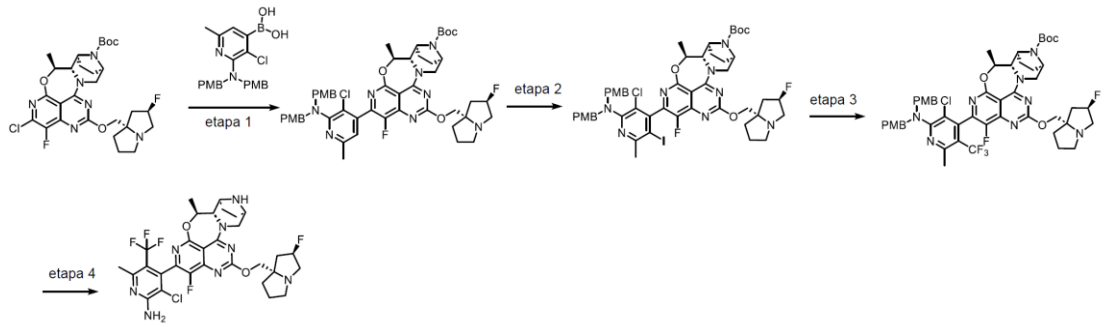
[2235] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2236] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-8-il)-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (125 mg, 0,200 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (37,2 mg, 0,230 mmol) en tolueno (1,5 mL) se añadió *t*-BuONa (37,4 mg, 0,390 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (62 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 720.

[2237] Etapa 6: 7-fluoro-8-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona

[2238] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(7-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (62,0 mg, 0,0900 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 mL) y DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,9) para dar el compuesto del título (19,9 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 620. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,18 – 11,04 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 1H), 7,24 – 7,09 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 5,38 – 5,02 (m, 2H), 4,57 – 4,41 (m, 1H), 4,18 – 3,86 (m, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,44 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,21 – 2,93 (m, 4H), 2,81 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,16 (dd, J = 12,2, 8,2 Hz, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,99 – 1,46 (m, 7H), 1,41 (t, J = 6,3 Hz, 3H).

[2239] **Ejemplo 197:** Compuesto 197




[2240] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2241] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,620 mmol), ácido (2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-6-metilpiridin-4-il)borónico (1,01 g, 2,34 mmol, intermediario 141), $K_3PO_4$ (1,0 mL, 1,5 M en $H_2O$) y cataCXium A Pd G3 (50,1 mg, 0,0700 mmol) en THF (5 mL) se agitó durante 1,5 h a 60 ºC. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 - 12 % de MeOH / DCM) para dar 280 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 939.

[2242] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2243] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0,290 mmol) y NIS (97,0 mg, 0,430 mmol) en AcOH (3 mL) se agitó durante 25 min a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

(gradiente: 0-13 % de MeOH / DCM) para dar 281 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1065.

[2244] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

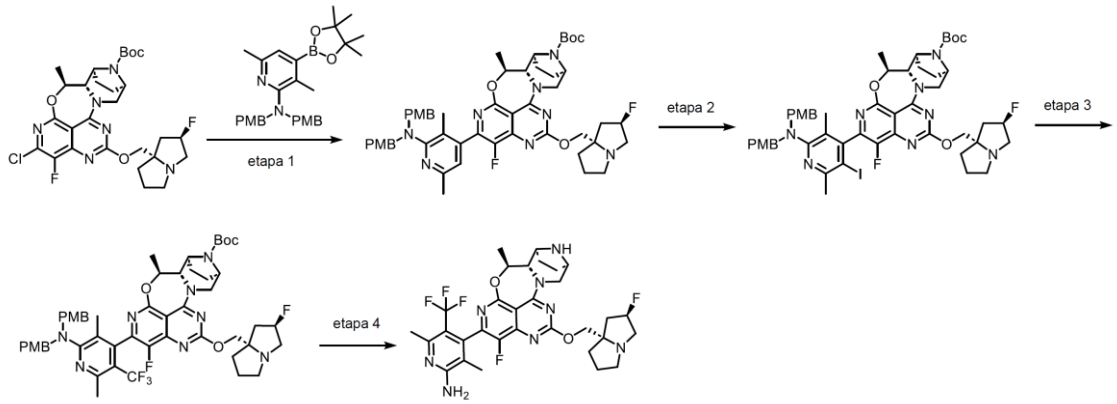
[2245] En nitrógeno, a una mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0,250 mmol), polvo de Cu (162 mg, 2,53 mmol) y $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (1,06 g, 2,54 mmol) se añadió DMF (4 mL) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-13 % de MeOH / DCM) para dar 196 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1007.

[2246] Etapa 4: 3-cloro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2247] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,180 mmol) en TFA (4 mL) se agitó a 50 ºC durante 1,5 h. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones: Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$ (min): 8,9) para dar 11,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 668. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 668. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,28 (s, 2H), 5,29 (d, J = 54,5 Hz, 1H), 5,15 – 4,91 (m, 1H), 4,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 53,3 Hz, 2H), 3,29 – 2,91 (m, 4H), 2,83 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,48 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,09 (d, J = 30,1 Hz, 2H), 2,00 (d, J = 6,3 Hz,

1H), 1,93 – 1,69 (m, 4H), 1,61 (d, J = 54,3 Hz, 2H), 1,52 – 1,46 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2248] **Ejemplo 198:** Compuesto 198




[2249] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,6-dimetilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2250] En nitrógeno, una solución de *N,N*-bis(4-metoxibencil)-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (417 mg, 0,850 mmol, intermediario 142), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (251 mg, 0,420 mmol), cataCXium A Pd G3 (69,2 mg, 0,0900 mmol) y $K_3PO_4$ (3 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (15 mL) se agitó durante 3 horas a 60 ºC. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de MeOH / DCM) para dar 286 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 919.

[2251] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-yodo-3,6-dimetilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2252] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,6-dimetilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (356 mg, 0,390 mmol) y NIS (123 mg, 0,550 mmol) en AcOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante

0,5 h. La solución se desactivó mediante $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de MeOH / DCM) para dar 382 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1045.

[2253] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,6-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

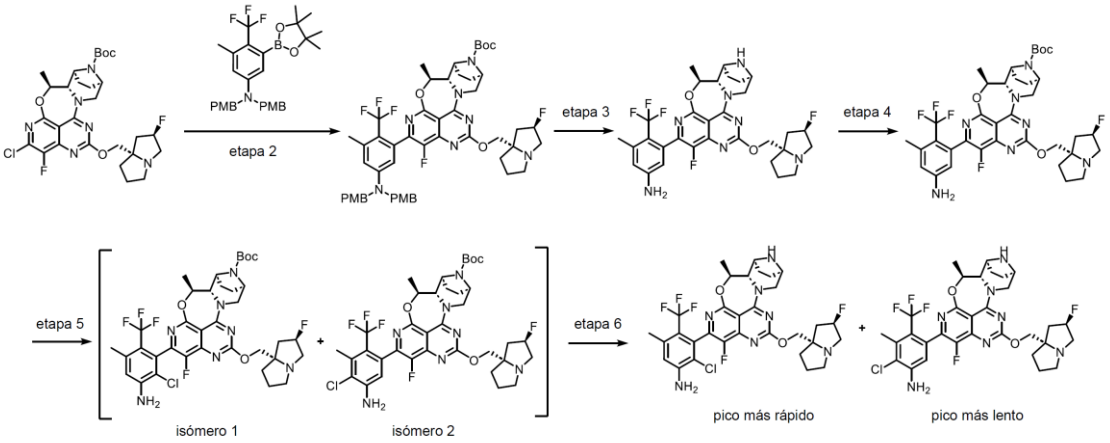
[2254] En nitrógeno, a una mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-5-yodo-3,6-dimetilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (305 mg, 0,290 mmol), $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (608 mg, 1,46 mmol) y polvo de Cu (149 mg, 2,33 mmol) se añadió DMF (15 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-70 % de EtOAc en éter de petróleo y a continuación, 0-15 % de MeOH / DCM) para dar 289 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 987.

[2255] Etapa 4: 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3,6-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2256] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3,6-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (286 mg, 0,290 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 23 % de B a 48 % de B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,7) para dar 25,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 647. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,63 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 5,42 – 5,18 (m, 1H),

5,12 –5,04 (m, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,13 – 4,07(m, 1H), 4,06 – 3,87 (m, 2H), 3,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,16 – 2,98 (m, 4H), 2,89 – 2,77 (m, 2H), 2,45 – 2,37 (m, 3H), 2,18 – 1,93 (m, 3H), 1,91 – 1,85 (m, 3H), 1,79 (d, *J* = 22,4 Hz, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2257] **Ejemplos 199 y 200:** Compuestos 199 y 200




[2258] Etapa 1: (5S,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2259] En nitrógeno, una mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0,320 mmol), *N,N-bis*(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)anilina (434 mg, 0,800 mmol, intermediario 143), $K_3PO_4$ (1,5 M en $H_2O$, 1,1 mL, 1,65 mmol) y cataCXium A Pd G3 (46,6 mg, 0,0640 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 mL) se agitó durante 1 hora a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (354 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 972.

[2260] Etapa 2: 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2261] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-

il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (354 mg, 0,364 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se neutralizó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (240 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 632.

[2262] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2263] A una solución de 3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (220 mg, 0,350 mmol) y DIPEA (90,0 mg, 0,700 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió una solución de $(Boc)_2O$ (91,3 mg, 0,420 mmol) en diclorometano (1 mL) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (181 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 732.

[2264] Etapa 4: Mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo **(isómero 1) e (isómero 2)**

[2265] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,220 mmol) en ácido acético (2 mL) se añadió NCS (35,1 mg, 0,260 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante una solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (136 mg, **mezcla de isómero 1 e isómero 2**) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 766.

[2266] Etapa 5: 2-cloro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina **(199)** y 2-cloro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina **(200)**

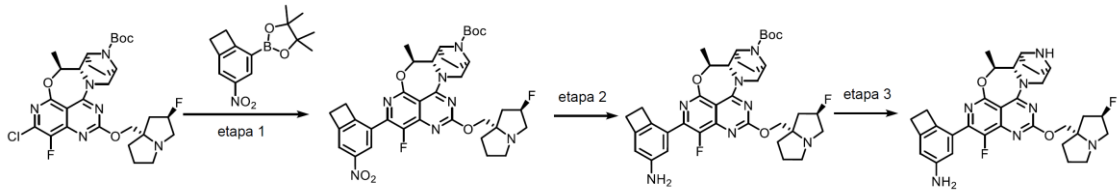
[2267] A una solución de mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo y (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (136 mg, 0,177 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,9; RT2(min): 9,0) para dar **199** (19,0 mg, el pico más rápido) y **200** (24,2 mg, el pico más lento) como sólidos blancos.

[2268] **199:** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 666. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,86 (s, 1H), 6,18 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,69 – 4,49 (m, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 3H), 3,72 – 3,68 (m, 1H), 3,59 – 3,53 (m, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,99 (m, 1H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 3H), 2,20 – 2,15 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,96 – 1,56 (m, 7H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2269] **200:** LC-MS (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 666. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,71 – 6,50 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,29 (d, J = 54,5 Hz, 1H), 5,15 – 5,03 (m, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,15 – 3,91 (m, 3H), 3,61 – 3,54 (m, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,18 – 2,98

(m, 4H), 2,90 – 2,71 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 4H), 1,73 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2270] **Ejemplo 201**: Compuesto 201




[2271] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-2-(4-nitrobiciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2272] En nitrógeno, una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrobiciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (87,5 mg, 0,324 mmol, intermediario 144), (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (76,3 mg, 0,131 mmol), $K_3PO_4$ (0,254 mL, 1,5 M en agua) y cataCXium A Pd $G_3$ (18,6 mg, 0,0260 mmol) en THF (1,27 mL) se agitó durante 1 h a 60 ºC. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH / DCM) para dar 114 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 706.

[2273] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(4-aminobiciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

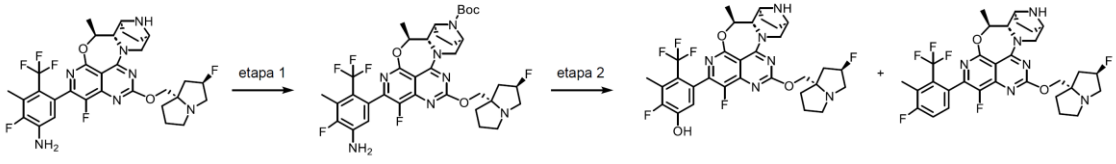
[2274] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-2-(4-nitrobiciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,0700 mmol), Fe (19,8 mg, 0,350 mmol) y $NH_4Cl$ (37,5 mg, 0,710 mmol) en EtOH (1,40 mL) y $H_2O$ (0,600 mL) se agitó durante 1 h a 80 ºC. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-

10 % de MeOH / DCM) para dar 40,0 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 676.

[2275] Etapa 3: 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-3-amina

[2276] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(4-aminobiciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trien-2-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,0400 mmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 9,6) para dar 3,10 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 576. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 54,9 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,52 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 4H), 3,00 (d, *J* = 9,3 Hz, 5H), 2,84 (q, *J* = 8,4, 7,9 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,80 (dd, *J* = 12,0, 7,2 Hz, 4H), 1,60 (q, *J* = 15,9, 12,7 Hz, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2277] **Ejemplos 202 y 203:** Compuestos 202 y 203




[2278] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2279] Una solución de 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (200 mg, 0,310 mmol, Ejemplo 6), dicarbonato de di-*terc*-butilo (100 mg, 0,460 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (119 mg, 0,920 mmol) en

diclorometano (2 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para dar 181 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 750.

Etapa 2: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)fenol y (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-2-(4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno

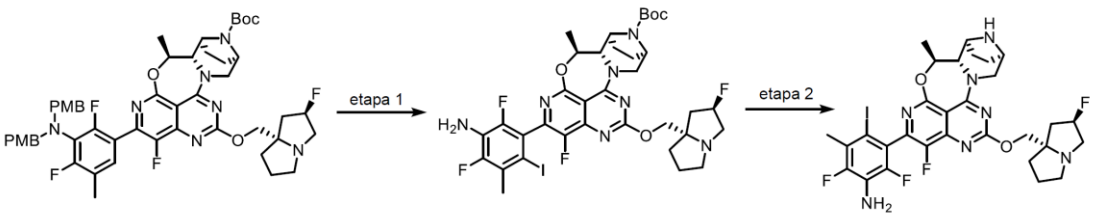
[2280] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-amino-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,200 mmol) y 35 % de $H_2SO_4$ (2,50 mL) en agua (1,76 mL) se añadió $NaNO_2$ (15,2 mg, 0,220 mmol) a -5~0 ºC. A continuación, se añadió $Cu(NO_3)_2$,$3H_2O$ (676 mg, 2,80 mmol) en agua (1,80 mL) y $Cu_2O$ (34,4 mg, 0,240 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La reacción se desactivó mediante $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge BEH C18 OBD Prep, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: MeOH--HPLC; caudal: 25 mL/min; gradiente: de 20 % de B a 54 % de B en 10 min, 54 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 9,68) para proporcionar 4,50 mg de **202** y 5,30 mg de **203** como sólidos blancos.

[2281] **202**: LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 651. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,80 (d, *J* = 31,5 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 54,3 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,19 – 3,88 (m, 3H), 3,72 – 3,49 (m, 2H), 3,20 – 2,91 (m, 5H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 2H), 1,94 – 1,73 (m, 4H), 1,65 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2282] **203**: LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 635. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,63 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 40,8 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 54,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,06 – 3,80 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,17 – 2,95 (m, 5H), 2,83 (m, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 3H), 2,15 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H),

2,12 – 1,97 (m, 2H), 1,90 – 1,72 (m, 4H), 1,63 (d, *J* = 14,4 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

[2283] **Ejemplo 204**: Compuesto 204




[2284] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

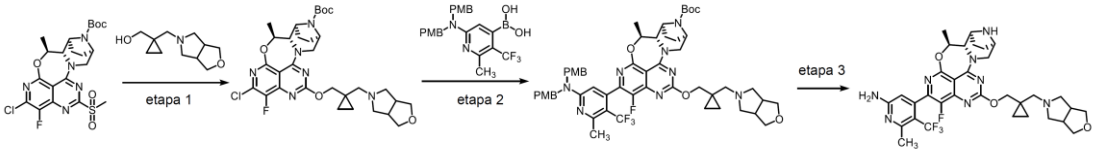
[2285] Una solución de (4*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-13-[3-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2,4-difluoro-5-metil-fenil]-14-fluoro-17-[[(2*R*,8*S*)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-9-metil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9,7,1,14,7,02,8,015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (90, 5 mg, 0,100 mmol) y NIS (109 mg, 0,480 mmol) en AcOH (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó mediante $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % de MeOH / DCM) para dar 66,1 mg del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 826.

[2286] Etapa 2: 2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-4-yodo-5-metilanilina

[2287] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (66,2 mg, 0,0800 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones: Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL / min; gradiente: de 17 % de

B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,9) para dar 26,2 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 726. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 5,56 – 5,47 (m, 1H), 5,29 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,16 – 5,03 (m, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 1H), 4,21 – 3,94 (m, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 4H), 2,91- 2,79 (m, 1H), 2,32 – 2,25 (m, 3H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,92 – 1,57 (m, 7H), 1,45 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

[2288] **Ejemplo 205**: Compuesto 205




[2289] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2290] A una solución de (1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metanol (360 mg, crudo, intermediario 145) en THF (5 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 156 mg, 3,90 mmol) en porciones a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,390 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-90 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (100 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 632.

[2291] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2292] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,158 mmol), ácido (6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico (190 mg, 0,412 mmol), $K_3PO_4$ (solución acuosa de 1,5 M, 0,5 mL, 0,75 mmol) y cataCXium A Pd G3 (23,0 mg, 0,0316 mmol) en THF (2,5 mL) se agitó durante 3 horas a 60 °C. La reacción mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (140 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1011.

[2293] Etapa 3: 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

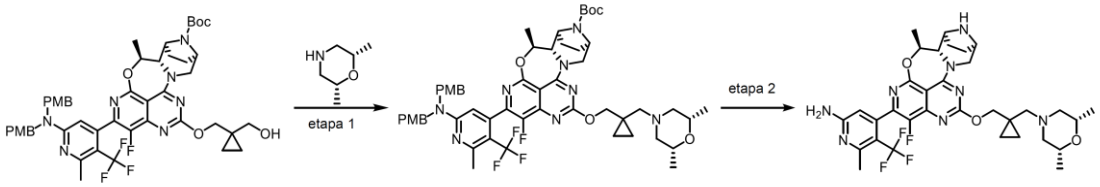
[2294] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-((tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)metil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,138 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 mL) se agitó durante 3 horas a 50 °C. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 0-50 % de acetonitrilo en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) y HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 9) para dar el compuesto del título (8,20 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 671. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,83 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,17 – 5,02 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 1H), 4,36 – 4,20 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,62 –3,51 (m, 1H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,02 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,71 – 3,58 (m, 3H), 2,48 – 2,43 (m, 5H), 2,41 – 2,25 (m, 4H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,71 – 1,49 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,69 – 0,57 (m, 2H), 0,48 – 0,32 (m, 2H).

[2295] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe en el **Ejemplo 205**.

| Cmpto. N.° | $^1$H RMN | MS $(M+H)^+$ |
|---|---|---|
| 206 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,83 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,16 – 5,04 (m, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 1H), 4,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,58 – 3,43 (m, 6H), 3,18 – 2,92 (m, 4H), 2,49 – 2,44 (m, 3H), 2,37 – 2,23 (m, 2H), 1,84 – 1,53 (m, 8H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,66 – 0,55 (m, 2H), 0,50 – 0,41 (m, 2H). | 671 |
| 207 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,83 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,52 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H),2,62 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,31 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,25 – 2,07 (m, 3H), 1,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 3H), 1,61 (s, 4H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,61 (s, 2H), 0,38 (s, 2H). | 671 |
| 208 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,83 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,16 – 5,04 (m, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 2H), 4,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,53 – 3,37 (m, 4H), 3,02 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,76 – 2,59 (m, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 5H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,57 (m, 3H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,79 – 0,52 (m, 2H), 0,52 – 0,36 (m, 2H). | 657 |
| 209 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,84 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,19 – 4,97 (m, 1H), 4,61 – 4,45 (m, 1H), 4,37 – 4,16 (m, 3H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 3H), 3,02 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,62 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,51 – 2,43 (m, 4H), 2,42 – 2,37 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,76 – 1,45 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,65 – 0,53 (m, 2H), 0,51 – 0,45 (m, 1H), 0,45 – 0,37 (m, 1H). | 657 |
| 210 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,84 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,20 – 5,00 (m, 1H), 4,63 – 4,46 (m, 1H), 4,38 – 4,17 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 – 3,44 (m, 6H), 3,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,30 (s, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,75 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,71 – 0,60 (m, 2H), 0,48 – 0,37 (m, 2H). | 645 |
| 211 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 6,83 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,09 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 2H), 4,06 – 3,92 (m, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 1H), 3,28 – 3,49 (m, 1H), 3,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 2,55 – 2,52 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 3H), 1,70 – 1,52 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,67 – 0,55 (m, 2H), 0,52 – 0,38 (m, 2H). | 671 |

| | | |
|---|---|---|
| 212 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 6,83 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,10 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,61 – 4,45 (m, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,66 – 3,50 (m, 3H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,50 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,68 – 0,61 (m, 2H), 0,61 – 0,54 (m, 2H), 0,48 – 0,36 (m, 4H). | 671 |
| 213 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 6,84 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,13 – 5,04 (m, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,44 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,02 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,88 – 2,67 (m, 3H), 2,47 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,35 – 2,20 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,64 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 0,43 (d, J = 4,5 Hz, 2H). | 659 |
| 214 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,84 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,10 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,63 – 4,47 (m, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 2H), 3,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 3,15 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 3H), 2,36 (d, J = 33,4 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 28,5, 8,2 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 637 |
| 215 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 6,81 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,27 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 1H), 4,08 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 14,8, 9,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,43 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,18 – 2,89 (m, 4H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,75 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 14,8, 4,8 Hz, 2H), 1,90 – 1,70 (m, 4H), 1,70 – 1,46 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 633 |
| 216 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 6,84 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,16 – 4,99 (m, 1H), 4,63 – 4,45 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 2H), 3,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,18 – 2,94 (m, 3H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,47 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,90 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 3H), 1,74 – 1,49 (m, 6H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 3H). | 677 |
| 217 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 6,84 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,14 – 4,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 3,03 (d, J = 12,6 Hz, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 4H), 2,42 – 2,27 (m, 2H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,65 (s, 2H), 1,60 – 1,51 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 651 |

[2296] **Ejemplo 218**: Compuesto 218




[2297] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-((1-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-meta

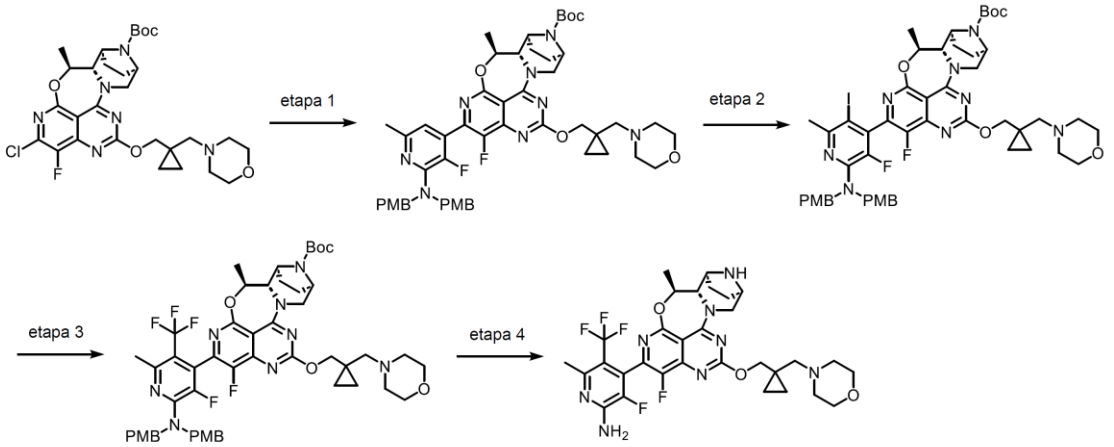
[2298] nonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butiloEn nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,274 mmol, intermediario 150) en DCM (3,00 mL) se añadió NMO (64,0 mg, 0,548 mmol) en DCM (1,00 mL) y TPAP (48,0 mg, 0,550 mmol) en DCM (1,00 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la filtración, al filtrado se añadió (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (472 mg, 4,10 mmol) y NaOAc (336 mg, 4,10 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (257 mg, 4,10 mmol) y la solución se agitó durante la noche. La solución resultante se desactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 144 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1013.

[2299] Etapa 2: 4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2300] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-((1-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (63,4 mg, 0,0626 mmol) en TFA (0,300 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para proporcionar 2,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 673. $^1H$

RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,84 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 1H), 4,27 (q, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,60 – 3,38 (m, 5H), 3,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 3H), 2,49 – 2,44 (m, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,55 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 5H), 0,64 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 0,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

[2301] **Ejemplo 219**: Compuesto 219




[2302] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2303] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,263 mmol, a partir del Compuesto 210), 3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (245 mg, 0,500 mmol), cataCXium A Pd G3 (36,1 mg, 0,0500 mmol) y $K_3PO_4$ (0,5 mL, 1,5 M en agua) en THF (2,5 mL) se agitó a 60 ºC durante 2 h. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-100 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 159 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 935.

[2304] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2305] En nitrógeno, a una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (147 mg, 0,157 mmol) en AcOH (1,5 mL) se añadió NIS (38,9 mg, 0,170 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se desactivó mediante $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-10 % de MeOH / DCM) para dar 142 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1061.

[2306] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2307] En nitrógeno, a una mezcla de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (130,1 mg, 0,123 mmol), $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (511 mg, 1,23 mmol) y polvo de Cu (78,5 mg, 1,23 mmol) se añadió DMF (3 mL) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-90 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 116 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1003.

[2308] Etapa 4: 3-fluoro-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

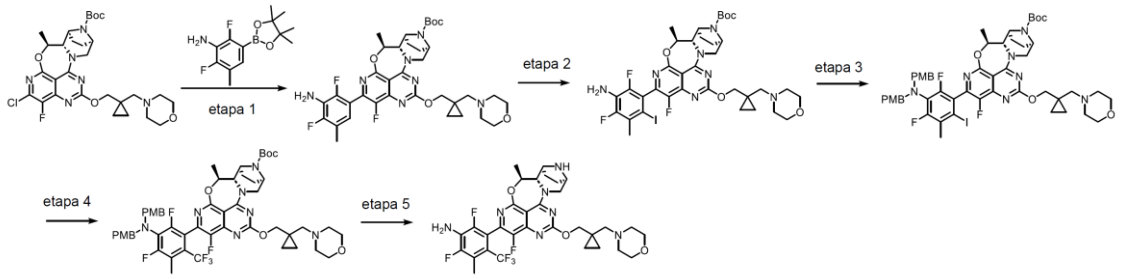
[2309] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (115 mg, 0,115 mmol) en TFA (6 mL) se agitó a 50 ºC durante 4 h. A continuación, la solución se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa

(columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 26 % de B a 45 % de B en 9 min, 45 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,8) para dar 27,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 663. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,31 – 7,01 (m, 2H), 5,15 – 4,97 (m, 1H), 4,64 – 4,43 (m, 1H), 4,39 – 4,13 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,62 – 3,39 (m, 6H), 3,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 3H), 2,36 (s, 4H), 2,29 (s, 2H), 1,89 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,48 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,69 – 0,57 (m, 2H), 0,45 – 0,35 (m, 2H).

[2310] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe en el **Ejemplo 219**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 220 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,32 – 7,08 (m, 2H), 5,17 – 4,98 (m, 1H), 4,66 – 4,47 (m, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 2H), 4,03 – 3,88 (m, 1H), 3,61 – 3,40 (m, 3H), 3,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,15 – 2,97 (m, 3H), 2,73 – 2,52 (m, 1H), 2,47 – 2,24 (m, 6H), 1,71 (m, 4H), 1,92 – 1,48 (d, J = 6,3 Hz, 3H). | 655 |
| 221 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,19 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,44 (m, 1H), 4,27 – 4,06 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 40,1 Hz, 2H), 3,16 – 2,92 (m, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,70 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 3H), 2,12 – 1,89 (m, 3H), 1,87 – 1,45 (m, 9H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 3H). | 695 |
| 222 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7,32 – 7,02 (m, 2H), 5,07 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,65 – 4,42 (m, 1H), 4,39 – 4,12 (m, 3H), 4,02 – 3,87 (m, 1H), 3,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 3,50 – 3,33 (m, 3H), 3,01 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 1H), 2,47 – 2,22 (m, 5H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 3H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,62 – 0,34 (m, 4H). | 675 |
| 223 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 7,33 – 7,07 (m, 2H), 5,18 – 5,00 (m, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 1H), 4,40 – 4,18 (m, 3H), 3,97 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 4H), 3,04 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 2H), 2,49 – 2,30 (m, 4H), 1,90 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,59 (m, 3H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,66 – 0,53 (m, 2H), 0,53 – 0,37 (m, 2H). | 675 |

[2311] **Ejemplo 224:** Compuesto 224




[2312] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2313] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,496 mmol, a partir del Compuesto 210), 2,6-difluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (266,8 mg, 0,990 mmol), $K_3PO_4$ (1,5 M en $H_2O$, 2 mL, 0,600 mmol) y cataCXium A Pd G3 (72,2 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó durante 3 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (250 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 712.

[2314] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2315] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,352 mmol) en ácido acético (10 mL) se añadió NIS (94,8 mg, 0,420 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

(gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (180 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 838.

[2316] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2317] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0,215 mmol)] en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 43,0 mg, 1,08 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMBCl (86,5 mg, 0,550 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (150 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1078.

[2318] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2319] En nitrógeno, a una mezcla de $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (551 mg, 1,32 mmol) y cobre (84,3 mg, 1,32 mmol) se añadió una solución enfriada con hielo de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (142 mg, 0,132 mmol) en DMF (10 mL) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (105 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1020.

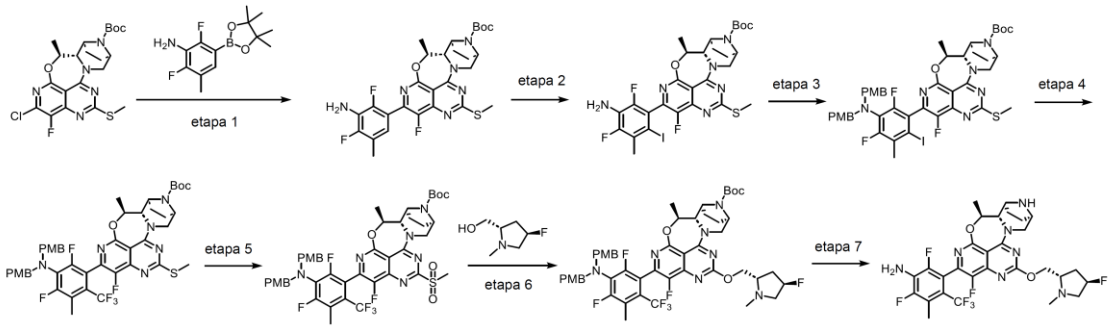
[2320] Etapa 5: 2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2321] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(morfolinometil)ciclopropil)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,098 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 26 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,9) para dar el compuesto del título (9,5 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 680. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 6,28 – 6,10 (m, 2H), 5,10 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,60 – 4,50 (m, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 2H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 5H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,42 – 2,32 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,90 – 1,74 (m, 1H), 1,72 – 1,51 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,72 – 0,59 (m, 2H), 0,47 – 0,32 (m, 2H).

[2322] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe en el **Ejemplo 224**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 225 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,18 – 6,14 (m, 1H), 5,16 – 5,12 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 3H), 3,81 – 3,62 (m, 2H), 3,19 – 3,03 (m, 3H), 2,77 – 2,72 (m, 1H), 2,38 – 2,31 (m, 4H), 2,10 – 1,46 (m, 15H). | 712 |
| 226 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 5,17 – 4,96 (m, 1H), 4,61 – 4,43 (m, 1H), 4,38 – 4,15 (m, 2H), 3,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 5H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 3,01 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,43 – 2,23 (m, 9H), 1,89 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,69 – 0,53 (m, 2H), 0,47 – 0,32 (m, 2H). | 662 |
| 227 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,54-5,38 (m, 1H), 4,66-4,48 (m, 2H), 4,37-4,23 (m, 2H), 4,09-3,91 (m, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,73-3,42 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 4H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 3H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,28 (s, 2H). | 694 |

[2323] **Ejemplo 228**: Compuesto 228




[2324] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2325] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (501 mg, 1,04 mmol), 2,6-difluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (280 mg, 1,04 mmol), $K_3PO_4$ (1,5 M en $H_2O$, 1,1 mL) y cataCXium A Pd G3 (75,7 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 mL) se agitó durante 3 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (260 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 589.

[2326] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2327] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,441 mmol) y $TsOH.H_2O$ (9,2 mg, 0,050 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió y NIS (130 mg, 0,580 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (320 mg) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 715.

[2328] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2329] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-amino-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0,447 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 90,0 mg, 2,25 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió PMBCl (175 mg, 1,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (400 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 955.

[2330] Etapa 4: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2331] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-6-yodo-5-metilfenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 0,387 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,25 mL, 1,93 mmol) y CuI (74,0 mg, 0,390 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) se agitó durante 3 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (280 mg) como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 897.

[2332] Etapa 5: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-

oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2333] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,334 mmol) en EtOAc (5 mL) se añadió *m*CPBA (174 mg, 1,01 mmol) a 0 °C en 3 porciones, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con una solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (192 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 929.

[2334] Etapa 6: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2335] A una solución de ((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (21,6 mg, 0,162 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 25,9 mg, 0,648 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,108 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (100 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 982.

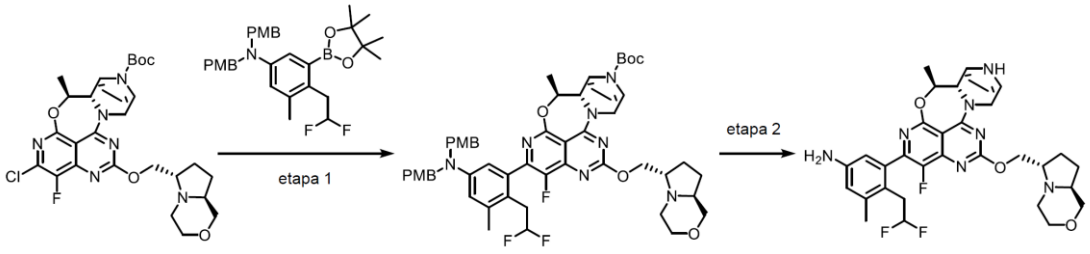
[2336] Etapa 7: 2,6-difluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2337] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2,4-difluoro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,102 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8) para dar el compuesto del título (8,9 mg) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 642. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 6,56 – 6,11 (m, 2H), 5,38 – 4,70 (m, 2H), 4,49 – 4,25 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 1H), 4,09 – 3,87 (m, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 1H), 3,59 – 3,34 (m, 4H), 3,06 – 2,70 (m, 2H), 2,42 – 2,35 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,50 (m, 2H), 1,39 – 1,13 (m, 3H).

[2338] **Ejemplo 229**: El Compuesto **229** se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe en el **Ejemplo 228.**

[2339] **229:** $^1$H RMN: (400 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,76 (d, *J* = 86,0 Hz, 1H), 6,18 – 6,15 (m, 2H), 5,09 –5,06 (m, 1H), 4,57 – 4,54 (m, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 3H), 3,72 – 3,69 (m, 1H), 3,57 – 3,55 (m, 1H), 3,45 – 3,43 (m, 1H), 3,27 – 3,25 (m, 1H), 3,05 – 2,99 (m, 2H), 2,58 – 2,54 (m, 2H), 2,34 –2,30 (m, 4H), 1,96 – 1,54 (m, 8H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). **MS (M+H)$^+$**: 680

[2340] **Ejemplo 230**: Compuesto 230




[2341] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

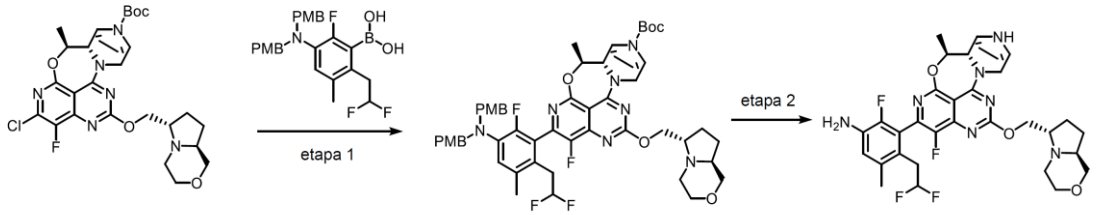
[2342] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-

4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (261 mg, 0,440 mmol), 4-(2,2-difluoroetil)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (220 mg, 0,372 mmol, intermediario 151), cataCXium A Pd G3 (60,1 mg, 0,0800 mmol) y $K_3PO_4$ (1 mL, 1,5 M en H2O) en THF (5 mL) se agitó durante 3 h a 60 ºC. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de MeOH / DCM) para dar 315 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 996.

[2343] Etapa 2: 4-(2,2-difluoroetil)-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina

[2344] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-(2,2-difluoroetil)-3-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (20,1 mg, 0,0208 mmol) en TFA (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-90 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 9,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 626. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,60 – 6,47 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,26 – 5,79 (m, 1H), 5,29 – 5,00 (m, 3H), 4,63 – 4,47 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 11,0, 5,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 3H), 3,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 19,2, 9,7 Hz, 4H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,14 – 1,97 (m, 1H), 1,90 – 1,71 (m, 2H), 1,70 – 1,50 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,37 – 1,19 (m, 1H).

[2345] **Ejemplo 231**: Compuesto 231




[2346] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-

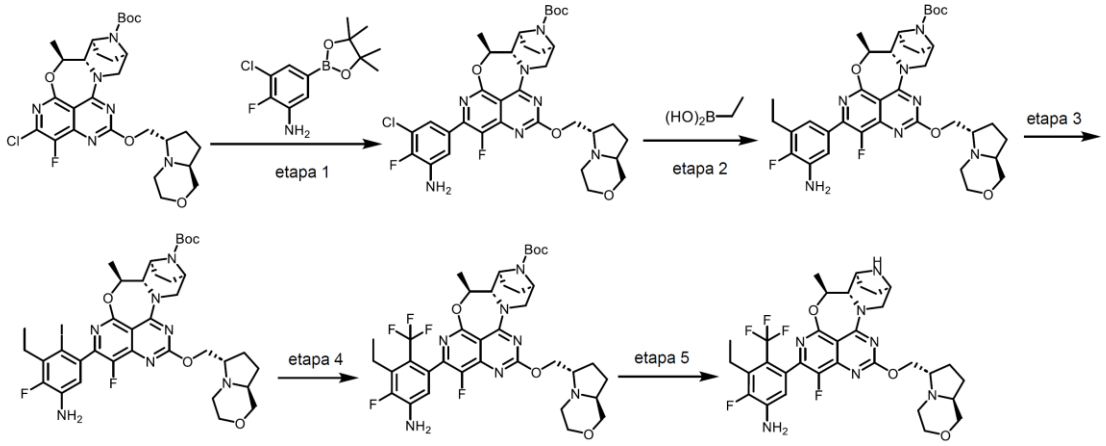
il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2347] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (20,2 mg, 0,0342 mmol), ácido (3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-metilfenil)borónico (120 mg, 0,203 mmol, intermediario 152), cataCXiun A Pd G3 (5,1 mg, 0,00700 mmol) y $K_3PO_4$ (0,3 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (1,5 mL) se agitó a 60 ºC durante 3 h. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-15 % de MeOH / DCM) para dar 28,0 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 984.

[2348] Etapa 2: 4-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-3-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-metilanilina

[2349] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(3-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-(2,2-difluoroetil)-2-fluoro-5-metilfenil)-1-fluoro-12-(((6*S*,8a*S*)-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (28,0 mg, 0,0285 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; $R_{T1}$(min): 9) para dar 4,7 mg del compuesto del título como un sólido blanco LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 644. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 6,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 – 5,74 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,70 – 3,39 (m, 6H), 3,23 – 2,67 (m, 8H), 2,23 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,18 – 1,94 (m, 1H), 1,93 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (dd, J = 6,4, 2,1 Hz, 3H), 1,39 – 1,25 (m, 1H).

[2350] **Ejemplo 232:** Compuesto 232




[2351] Etapa 1: (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-cloro-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2352] En nitrógeno, una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (55,0 mg, 0,200 mmol, intermediario 155), (5S,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,203 mmol), $K_3PO_4$ (acuoso, 1 mL, 1,5 mmol) y cataCXium A Pd G3 (15,0 mg, 0,020 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 60 °C durante dos horas. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-12 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 130 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 700.

[2353] Etapa 2: (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-etil-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2354] En nitrógeno, una solución de ácido etilborónico (264,0 mg, 3,57 mmol), (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-cloro-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 0,714 mmol), BI-DIME (47,0 mg, 0,140 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (66,0 mg,

0,070 mmol) y $K_3PO_4$ (1,52 g, 7,14 mmol) en tolueno (8 mL) se agitó a 110 ºC durante dos horas. El disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-12 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 537 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 694.

[2355] Etapa 3: (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-etil-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2356] Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-etil-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (119,0 mg, 0,170 mmol) y NIS (42,0 mg, 0,190 mmol) en ácido acético (2 mL) se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 30 mg del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 820.

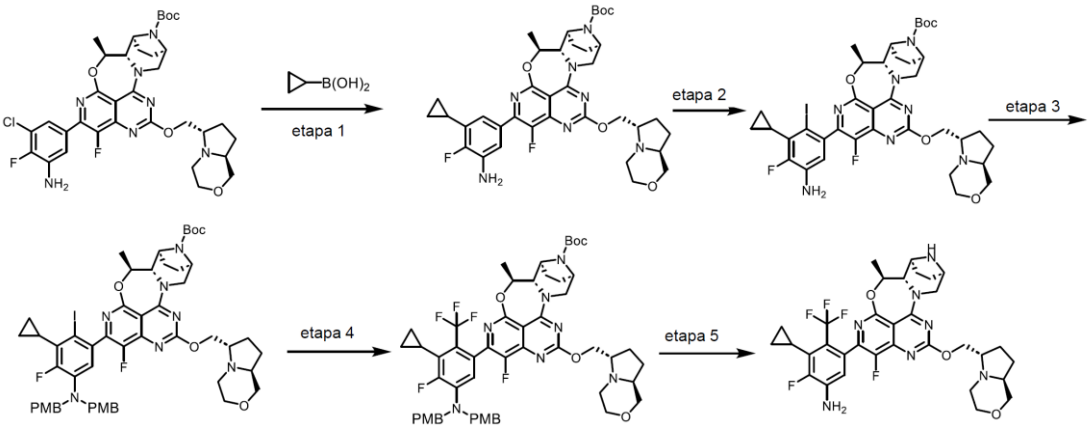
[2357] Etapa 4: (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-etil-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2358] En nitrógeno, a una solución de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de cobre(II) (81,0 mg, 0,190 mmol) y Cu (12,0 mg, 0,190 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) se añadió (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-etil-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,0366 mmol) a -78 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 1 h adicional. La solución se cargó en columna C18 y se eluyó con acetonitrilo y agua que contiene 0,05 % de $NH_4HCO_3$ (gradiente: 0-70 % de ACN en agua) para proporcionar 30 mg del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 762.

[2359] Etapa 5: 3-etil-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[2360] Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-etil-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,0394 mmol) en TFA (3 mL) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa que se eluye con acetonitrilo y agua que contiene 0,05 % de $NH_4HCO_3$ (0-60 %) para proporcionar 30 mg de producto crudo. El crudo se purificó además mediante HPLC preparativa para dar 1 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 662. $^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ: 6,69 – 6,39 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,06 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 3,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,71 – 3,63 (m, 2H), 3,64 – 3,59 (m, 2H), 3,59 – 3,55 (m, 1H), 3,55 – 3,50 (m, 1H), 3,50 – 3,45 (m, 1H), 3,13 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,89 – 2,79 (m, 2H), 2,79 – 2,66 (m, 2H), 2,16 – 1,94 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 4H), 1,48 – 1,37 (m, 3H), 1,19 – 1,17 (m, 3H).

[2361] **Ejemplo 233:** Compuesto 233




[2362] Etapa 1: (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-ciclopropil-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2363] En nitrógeno, una solución de ácido ciclopropilborónico (307 mg, 3,57 mmol), (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-cloro-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-

3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 0,714 mmol, a partir del Ejemplo 235, etapa 1), BI-DIME (47,0 mg, 0,140 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (66,0 mg, 0,070 mmol), y $K_3PO_4$ (1,52 g, 7,14 mmol) en tolueno (8 mL) se agitó a 110 ºC durante dos horas. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-15 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 491 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 706.

[2364] Etapa 2: (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-ciclopropil-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2365] Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-5-ciclopropil-4-fluorofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (490 mg, 0,694 mmol), NIS (187,7 mg, 0,830 mmol) en ácido acético (2,5 mL) se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-9 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 280 mg del producto crudo como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 832.

[2366] Etapa 3: (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-ciclopropil-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2367] En nitrógeno, a una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-ciclopropil-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (220,4 mg, 0,312 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió NaH (80,0 mg, 3,33 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a 0 ºC durante 30 min, a continuación, se añadió PMBCl (230,0 mg, 1,47 mmol). La solución se agitó 1 h adicional a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua helada, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas concentradas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-9 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 230 mg del producto crudo como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1072.

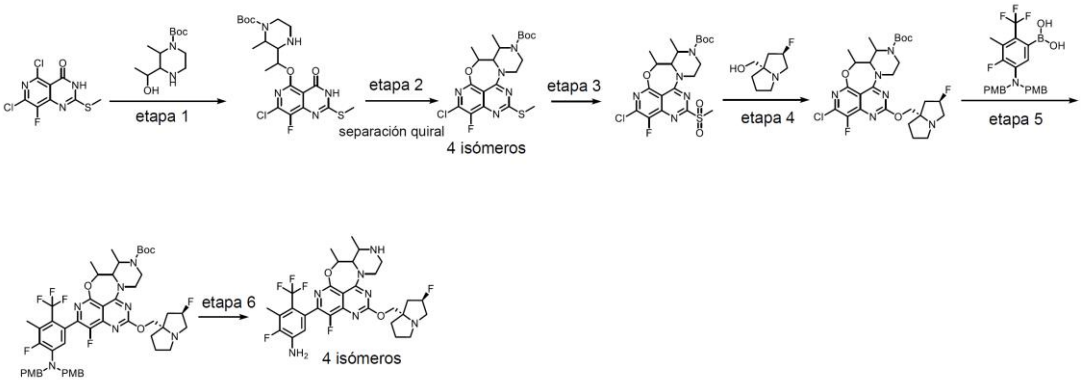
[2368] Etapa 4: (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-ciclopropil-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2369] En nitrógeno, a una solución de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de cobre(II) (1,06 g, 2,54 mmol) y Cu (156,8 mg, 2,49 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-ciclopropil-4-fluoro-2-yodofenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (230,0 mg, 0,214 mmol) a -78 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 1 h adicional. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar 220 mg del producto crudo como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1014.

[2370] Etapa 5: 3-ciclopropil-2-fluoro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-4-(trifluorometil)anilina

[2371] Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-ciclopropil-4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((6S,8aS)-hexahidro-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-6-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (220,0 mg, 0,217 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 10,3 mg del producto como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 674. $^1$H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) $\delta$: 6,11 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,07 (dd, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 10,9, 5,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 3,58 – 3,47 (m, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,14 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,07 – 2,76 (m, 5H), 2,23 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,50 (m, 6H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,39 – 1,15 (m, 2H), 1,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 0,73 (s, 2H).

[2372] **Ejemplo 234:** Compuesto 234 (cuatro isómeros)




[2373] Etapa 1: 3-(1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[2374] A una solución de 3-(1-hidroxietil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, crudo, intermediario 156) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 1,28 g, 32,0 mmol) en 3 porciones a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, 5,7-dicloro-8-fluoro-2-metilsulfanil-3*H*-pirido[4,3-d]pirimidin-4-ona (2,24 g, 8,00 mmol) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,65 mg, crudo) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 488.

[2375] Etapa 2: 2-cloro-1-fluoro-5,6-dimetil-11-(metiltio)-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (cuatro isómeros)

[2376] A una mezcla de 3-(1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,65 g, crudo) y DIPEA (9,00 mL, 54,5 mmol) en diclorometano (150 mL) se añadió BOPCl (3,44 g, 13,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 130 mg del pico más rápido (mezcla de **isómero 1** e **isómero 2**) y 700 mg del pico más lento (mezcla de **isómero 3** e **isómero 4**) como sólidos amarillos. El **isómero 1** y el **isómero 2** se separaron

mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRALPAK IG, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex(0,5 % de $NH_3$-MeOH 2M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: de 20 % de B a 20 % de B en 21 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 10,91; RT2 (min): 15,006; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 0,8 mL; cantidad de corridas: 9) para dar el **isómero 1** (50,0 mg, el pico más rápido) y el **isómero 2** (50,0 mg, el pico más lento) como sólidos blancos. El **isómero 3** y el **isómero 4** se separaron mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (Columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex(0,5 % de $NH_3$-MeOH 2M)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: de 15 % de B a 15 % de B en 16 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 9,282; RT2 (min): 10,762; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 0,3 mL; cantidad de corridas: 54) para dar el **isómero 3** (230 mg, el pico más rápido) y el **isómero 4** (150 mg, el pico más lento) como sólidos blancos.

[2377] **Isómero 1:** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 470. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) δ 5,39 – 5,14 (m, 1H), 4,93 – 4,52 (m, 2H), 4,17 – 3,87 (m, 1H), 3,85 – 3,61 (m, 1H), 3,21 – 2,88 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,75 – 1,59 (m, 3H), 1,50 (d, J = 4,9 Hz, 9H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[2378] **Isómero 2:** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 470. $^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*) 5,44 – 5,11 (m, 1H), 4,95 – 4,48 (m, 2H), 4,21 – 3,90 (m, 1H), 3,86 – 3,58 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,72 – 1,57 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[2379] **Isómero 3:** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 470.$^1$ H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 5,19 – 5,00 (m, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,68 – 4,46 (m, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,98 – 3,76 (m, 1H), 3,16 – 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,16 – 1,02 (m, 3H).

[2380] **Isómero 4:** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 470. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 5,21 – 5,01 (m, 1H), 4,93 – 4,76 (m, 1H), 4,70 – 4,44 (m, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 1H), 3,17 – 2,88 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,18 – 0,99 (m, 3H).

[2381] Etapa 3: 2-cloro-1-fluoro-5,6-dimetil-11-(metilsulfonil)-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (cuatro isómeros)

[2382] A una solución de 2-cloro-1-fluoro-5,6-dimetil-11-(metiltio)-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,106 mmol, **isómero 1 de la última etapa**) en acetato de etilo

(3 mL) se añadió *m*CPBA (85 % de pureza, 64,6 mg, 0,318 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye con (gradiente: 0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (52,0 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 503.

[2383] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se prepararon otros 3 isómeros con los isómeros correspondientes de la última etapa.

[2384] Etapa 4: 2-cloro-1-fluoro-11-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6-dimetil-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (cuatro isómeros)

[2385] A una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (32,9 mg, 0,207 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 24,7 mg, 0,618 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, 2-cloro-1-fluoro-5,6-dimetil-11-(metilsulfonil)-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (52,0 mg, 0,103 mmol, **el primer isómero de la última etapa**) se añadió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó con solución de $NH_4Cl$. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (55,0 mg) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 581.

[2386] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se prepararon otros 3 isómeros con los isómeros correspondientes de la última etapa.

[2387] Etapa 5: 2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-11-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6-dimetil-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (cuatro isómeros)

[2388] En nitrógeno, una solución de 2-cloro-1-fluoro-11-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6-dimetil-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-

pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (55,0 mg, 0,0947 mmol, **el primer isómero de la última etapa**), ácido (5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (90,8 mg, 0,190 mmol), $K_3PO_4$ (solución acuosa de 1,5 M, 0,3 mL, 0,450 mmol) y cataCXium A Pd G3 (13,8 mg, 0,0189 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se agitó durante 3 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (35,0 mg) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 978.

[2389] Análogo al procedimiento descrito anteriormente, se prepararon otros 3 isómeros con los isómeros correspondientes de la última etapa.

[2390] Etapa 6: 2-fluoro-5-(1-fluoro-11-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6-dimetil-5,5a,6,7,8,9-hexahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (cuatro isómeros)

[2391] Una solución de 2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-11-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5,6-dimetil-5a,6,8,9-tetrahidro-4-oxa-3,7,9a,10,12-pentaazabenzo[4,5]ciclohepta[1,2,3-*de*]naftaleno-7(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (35,0 mg, 0,0358 mmol, **el primer isómero de la última etapa**) en TFA (10 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 15 % de B a 45 % de B en 9 min, 45 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,6) para dar **234 (isómero 1)** (2,0 mg) como un sólido blanco.

[2392] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se prepararon otros 3 isómeros con los isómeros correspondientes de la última etapa.

[2393] **234 (isómero 1):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 638. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,72 – 6,44 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,28 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 3H), 3,60 – 3,49 (m, 1H), 3,20 – 2,91 (m, 4H), 2,90 – 2,71 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27 – 1,22 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

[2394] **234 (isómero 2):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 638. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,70 – 6,43 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,28 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 2,98 (m, 4H), 2,98 – 2,69 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 – 1,22 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

[2395] **234 (isómero 3):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 638. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,66 – 6,46 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,46 – 4,77 (m, 2H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,14 – 3,93 (m, 2H), 3,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,16 – 2,74 (m, 7H), 2,71 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,50 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 2H), 1,89 – 1,66 (m, 3H), 1,61 – 1,40 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

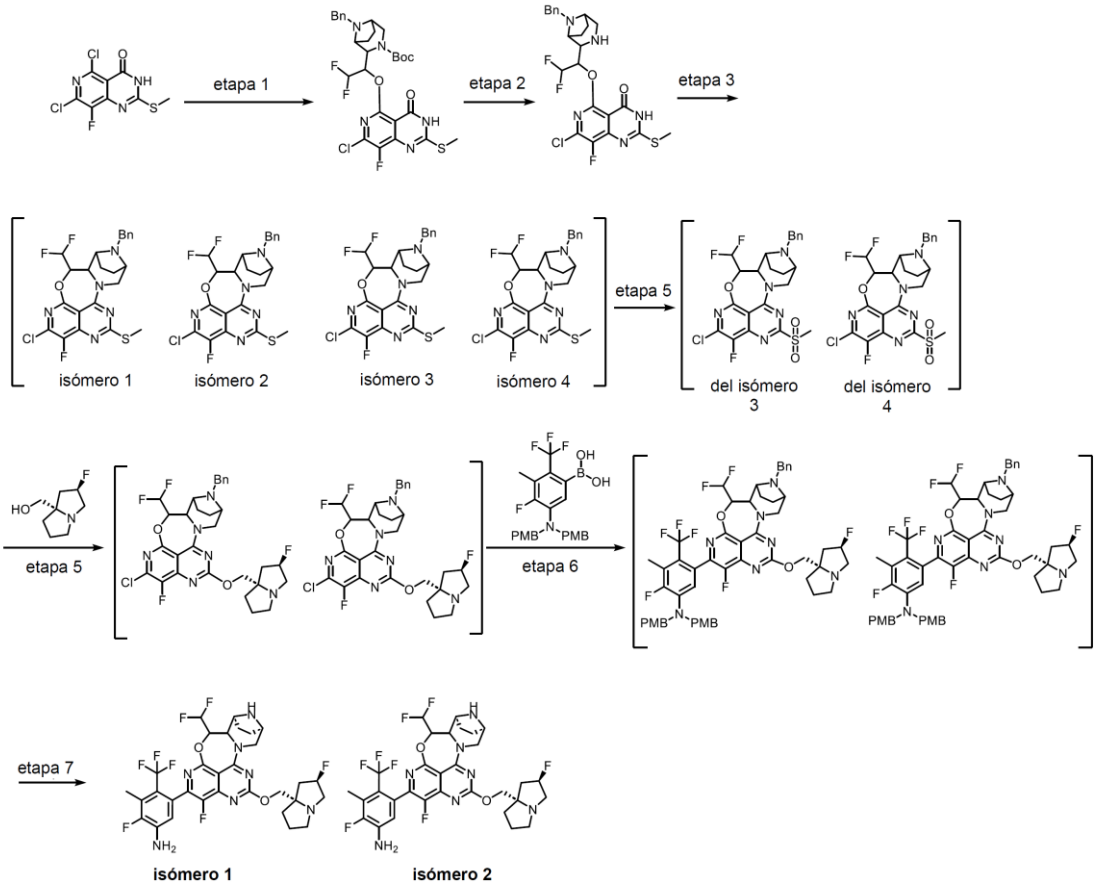
[2396] **234 (isómero 4):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 638. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,70 – 6,41 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,49 – 4,83 (m, 2H), 4,78 – 4,62 (m, 1H), 4,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,18 – 2,76 (m, 7H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,66 (m, 3H), 1,60 – 1,39 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

[2397] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe en el **Ejemplo 234**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 235 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (d, J = 30,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,26 (d, J = 54,3 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,80 – 4,67 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,17 – 2,90 (m, 5H), 2,89 – 2,57 (m, 3H), 2,35 – 2,27 (m, 3H), 2,16 – 2,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 2H), 1,87 – 1,71 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H). | 624 |
| 235 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,56 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,27 (d, J = 54,2 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,59 – 4,41 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,17 – 2,92 (m, 6H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 3H), 2,17 – 1,92 (m, 3H), 1,90 – 1,67 (m, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H). | 624 |
| 236 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,57 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,27 – 5,20 (m, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,32 – 3,18 (m, 2H), 3,18 – 2,92 (m, 5H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,91 (m, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 4H), 1,62 – 1,46 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H). | 650 |

| | | |
|---|---|---|
| 237 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 6,55 (d, J = 50,4 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,44 – 5,14 (m, 1H), 4,97 – 4,52 (m, 1H), 4,28 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,85 – 3,63 (m, 3H), 3,41 (dd, J = 13,3, 4,1 Hz, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,32 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 2H), 1,91 – 1,6 (m, 7H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H). | 650 |
| 237 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,55 (d, *J* = 54,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,45 – 5,09 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,63 (m, 7H), 1,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). | 650 |

[2398] **Ejemplo 238**: Compuesto 238 (dos isómeros)




[2399] Etapa 1: 8-bencil-2-(1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-2,2-difluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo

[2400] En nitrógeno, a una solución de (1*R*,5*S*)-8-bencil-2-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (4,60 g, 12,0 mmol,

intermediario 161) en tetrahidrofurano (50,0 mL) se añadió NaH (2,89 g, 72,2 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 ºC. A continuación, 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (4,60 g, 12,0 mmol) se añadió a 0 ºC. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para dar 2,90 g del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 626.

[2401] Etapa 2: 5-(1-(8-bencil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-2-il)-2,2-difluoroetoxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(*3H*)-ona

[2402] A una solución de 8-bencil-2-(1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)-2,2-difluoroetil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,90 g, 4,63 mmol) en diclorometano (60,0 mL) se añadió TFA (20,0 mL). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 2,60 g (crudo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 526.

[2403] Etapa 3: 14-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno

[2404] Una solución de 5-(1-(8-bencil-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-2-il)-2,2-difluoroetoxi)-7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(*3H*)-ona (2,60 g, 4,94 mmol), cloruro de bis(2-oxooxazolidin-3-il)fosfínico (5,04 g, 19,8 mmol) y DIPEA (9,60 g, 74,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (30,0 mL) se agitó durante 2 h a 60 ºC. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 % - 30 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 230 mg del pico más rápido y 610 mg del pico más lento como sólidos amarillos. El pico más rápido se separó mediante PREP_SFC (columna: Lux 3µ Cellulose-4 4,6*50mm, 3µm; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: MeOH: ACN=1: 1; caudal: 100 mL/min; gradiente: isocrático 50 % de B; temperatura de columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT1 (min): 3,42; RT2 (min): 4,43; disolvente de muestra: MeOH; volumen de inyección: 4 mL) para proporcionar 174,0 mg de isómero 1 y 92,0 mg de isómero 2. El pico más lento se separó mediante PREP_SFC (columna: CHIRALPAK IG 3*25 cm, 5 µm; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: MeOH:

ACN=2: 1; caudal: 100 mL/min; gradiente: isocrático 40 % de B; temperatura de columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT1 (min): 3,87; RT2 (min): 5,27; disolvente de muestra: MeOH; volumen de inyección: 1,5 mL; cantidad de corridas: 22) para proporcionar 312 mg de isómero 3 y 310 mg de isómero 4.

[2405] Etapa 4: 14-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno

[2406] A una solución de 14-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno (isómero 3 de la última etapa) (265 mg, 0,522 mmol) en EtOAc (2,00 mL) se añadió m-CPBA (269 mg, 1,57 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con $Na_2O_3S_2$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar 501 mg (crudo) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 540.

[2407] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se preparó otro isómero con el isómero 4 de la última etapa.

[2408] Etapa 5: 14-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno (dos isómeros)

[2409] A una solución de 14-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno (501 mg, 0,930 mmol) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (178 mg, 1,86 mmol) en tolueno (5,00 mL) se añadió t-BuONa (178 mg, 1,86 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío a 0 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-20 % de MeOH / DCM) para dar 225 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 619.

[2410] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se prepararon los otros isómeros con los isómeros correspondientes de la última etapa.

[2411] Etapa 6: 5-(14-bencil-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-

pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos isómeros)

[2412] En nitrógeno, una solución de 14-bencil-2-cloro-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno (256 mg, 0,414 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (493 mg, 1,03 mmol), $K_3PO_4$ (0,830 mL, 1,5 M en agua) y cataCXium A Pd $G_3$ (60,2 mg, 0,0800 mmol) en THF (4,00 mL) se agitó durante 1 h a 60 °C. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 % -20 % de MeOH / DCM) para dar 306 mg del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1016.

[2413] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se prepararon los otros isómeros con los isómeros correspondientes de la última etapa.

[2414] Etapa 7: 5-((6*S*,9*R*)-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos isómeros)

[2415] A una solución de 5-(14-bencil-5-(difluorometil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (240 mg, 0,236 mmol) en MeOH (30,0 mL) se añadió 10 % de Pd/C (240 mg) y HCl (0,300 mL, 12 M en agua). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm: 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 39 % de B a 56 % de B en 9 min; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,6) para dar 21,2 mg de **238 (isómero 1)** (parte anterior del isómero 3 de la etapa 3) como un sólido blanco.

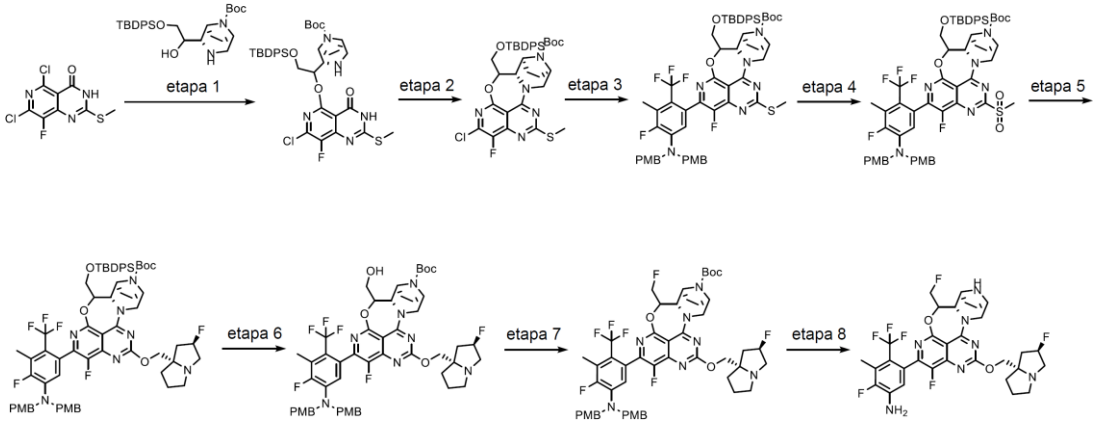
[2416] Análogo al procedimiento como se describe anteriormente, se preparó el otro isómero **238 (isómero 2)** (parte anterior del isómero 4 de la etapa 3).

[2417] **238 (isómero 1):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 686. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,06 (t, *J* = 53,2 Hz, 1H), 6,69 – 6,63 (m, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,54 – 5,07 (m, 2H),

4,38 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,98 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,37 – 2,31 (m, 3H), 2,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,93 – 1,53 (m, 7H).

[2418] **238 (isómero 2):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 686. $^1$H RMN (300 MHz, metanol-$d_4$) δ 7,08 (t, *J* = 53,1 Hz, 1H), 6,80 – 6,47 (m, 1H), 5,31 (d, *J* = 53,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 20,5, 9,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 4,08 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,50 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 3H), 3,09 – 2,90(m, 1H), 2,55– 2,31 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 3H), 2,13– 1,99 (m, 3H), 1,99– 1,70 (m, 4H).

[2419] **Ejemplo 239:** Compuesto 239




[2420] Etapa 1: (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

[2421] En nitrógeno, a una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,56 g, 3,05 mmol, intermediario 159) en tetrahidrofurano (35 mL) se añadió NaH (60 %) (1,03 g, 25,8 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A continuación, se añadió 5,7-dicloro-8-fluoro-2-(metiltio)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona (2,11 g, 7,53 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-7 % de MeOH / DCM) para dar 1,44 g del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 754.

[2422] Etapa 2: (5a*S*,6*S*,9*R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2423] Una solución de (1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-1-((7-cloro-8-fluoro-2-(metiltio)-4-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-il)oxi)etil)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,44 g, 1,98 mmol), BOPCl (1,11 g, 4,35 mmol) y DIPEA (1,49 g, 11,6 mmol) en diclorometano (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 1,14 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 736.

[2424] Etapa 3: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2425] En nitrógeno, una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,543 mmol), ácido (5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (674 mg, 1,41 mmol), cataCxium A Pd G3 (115 mg, 0,160 mmol) y $K_3PO_4$ (2 mL, 1,5 M en $H_2O$) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 497 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1133.

[2426] Etapa 4: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2427] En nitrógeno, a una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluoro-12-(metiltio)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-

metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (497 mg, 0,439 mmol) en diclorometano (8 mL) se añadió m-CPBA (232 mg, 1,34 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con una solución de $Na_2S_2O_3$ acuoso, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 383 mg del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1165.

[2428] Etapa 5: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2429] En nitrógeno, a una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol (95,3 mg, 0,600 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió NaH (60 %) (76,2 mg, 1,91 mmol) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A continuación, se añadió (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, 0,318 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se desactivó con $NH_4Cl$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-4 % de MeOH / DCM) para dar 251 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1244.

[2430] Etapa 6: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(hidroximetil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2431] A una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil) fenil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,201 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió TBAF (1 M en THF,

1,5 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de MeOH / DCM) para dar 170 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1006.

[2432] Etapa 7: (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil) amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil) fenil)-1-fluoro-5-(fluorometil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

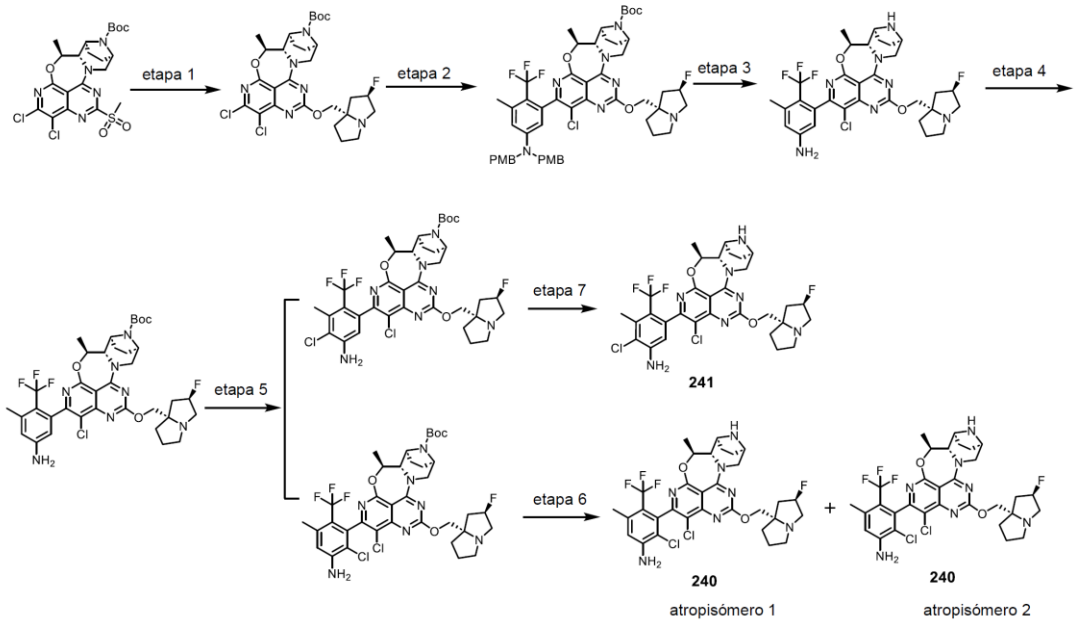
[2433] En nitrógeno, a una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(hidroximetil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,169 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió DAST (854 mg, 5,30 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-6 % de MeOH / DCM) para dar 80 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1008.

[2434] Etapa 8: 2-Fluoro-5-((5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-(fluorometil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2435] Una solución de (5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-(fluorometil)-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (75,1 mg, 0,0745 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 36 % de B a 55 % de B en 9 min; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,2; cantidad de corridas:2) para dar 22,6 mg del compuesto del título como

un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 668. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,56 (d, *J* = 50,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,27 (d, *J* = 54,0 Hz, 1H), 5,08 – 4,80 (m, 3H), 4,45 – 4,42 (m, 1H), 4,13 – 4,11 (m, 1H), 3,98 – 3,96 (m, 1H), 3,77 – 3,61 (m, 3H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 – 1,95 (m, 3H), 1,87 – 1,65 (m, 7H).

[2436] **Ejemplos 240 y 241:** Compuestos 240 (dos atropisómeros) y 241




[2437] Etapa 1: (5S,5aS,6S,9R)-1,2-dicloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2438] En nitrógeno, a una solución de ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5*H*)-il) metanol (225 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió NaH al 60 % (189 mg, 4,71 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió rac-(4R,7*S*,8*S*,9*S*)-13,14-dicloro-9-metil-17-metilsulfonil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 0,94 mmol, intermediario 162). La solución se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre $NH_4Cl$ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica separada se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 400 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 609.

[2439] Etapa 2: (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-(bis(4-metoxibencil) amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2440] En nitrógeno, una solución de rac-(4R,7S,8S,9S)-13,14-dicloro-9-metil-17-[[rac-(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (257 mg, 0,42 mmol), ácido [5-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-metil-2-(trifluorometil)fenil]borónico (490 mg, 0,53 mmol), cataCxium A Pd G3 (61,4 mg, 0,08 mmol) y $K_3PO_4$ (1 mL, 1,5 M en $H_2O$) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (gradiente: 0 %-10 % MeOH/DCM) para dar 380 mg como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 988.

[2441] Etapa 3: 3-((5S,5aS,6S,9R)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2442] Una solución de rac-(4*R*,7*S*,*8S*,9*S*)-13-[5-[bis[(4-metoxifenil) metil]amino]-3-metil-2-(trifluorometil)fenil]-14-cloro-9-metil-17-[[rac-(2R,8S)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,30 mmol) en TFA (2,5 mL) se agitó a 25 ºC durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 100 mg del compuesto del título como un líquido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 648.

[2443] Etapa 4: (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2444] En nitrógeno, a una solución de 3-((5S,5aS,6S,9R)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (10 mg, 0,02 mmol) en DCM (5 mL) se añadió DIPEA (9,95 mg,

0,08 mmol) y $(Boc)_2O$ (6,73 mg, 0,03 mmol).La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $Na_2SO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 11 mg del compuesto del título como un líquido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 748.

[2445] Etapa 5: (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)fenil)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo **y** (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)

[2446] Una solución de rac-(4*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-13-[5-amino-3-metil-2-(trifluorometil) fenil]-14-cloro-9-metil-17-[[rac-(2*R*,8*S*)-2-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidropirrolizin-8-il]metoxi]-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo [9.7.1,14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,21 mmol) y NCS (34 mg, 0,26 mmol) en ácido acético (2 mL) se agitó a 25 grados C durante 36 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 110 mg (**isómero 1**) y 25 mg (**isómero 2**) como sólidos amarillos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 782.

[2447] Etapa 6: 2-cloro-3-((5S,5aS,6S,9R)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-5-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos atropisómeros)

[2448] Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(3-amino-2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil) fenil)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,05 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 25 $^oC$ durante 1 hora. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ((columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 52 % de B a 82 % de B en 7 min, 82 % de B; longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 6,5) para dar 2,3 mg **240**

**(atropisómero 1)** y 3,0 mg **240 (atropisómero 2)** como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 682.

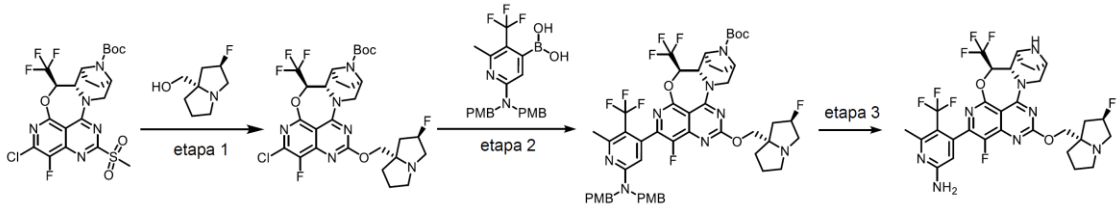
[2449] **240 (atropisómero 1):** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,84 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,41 – 4,96 (m, 2H), 4,64 – 4,46 (m, 1H), 4,21 – 3,93 (m, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,21 –2,93 (m, 5H), 2,34 (m, 3H), 2,21 – 1,95 (m, 3H), 1,94 – 1,52 (m, 7H), 1,52 – 1,43 (m, 3H).

[2450] **240 (atropisómero 2):** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,84 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,45 – 4,97 (m, 2H), 4,64 – 4,40 (m, 1H), 4,25 – 3,90 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,24 –2,94 (m, 5H), 2,37 (m, 3H), 2,21 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,55 (m, 8H), 1,54 – 1,41 (m, 3H).

[2451] Etapa 7: 2-cloro-5-((5S,5aS,6S,9R)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2452] Una solución de (5S,5aS,6S,9R)-2-(5-amino-4-cloro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-cloro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (25 mg, 0,03 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a 25 $^o$C durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ((columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 52 % de B a 82 % de B en 7 min, 82 % de B; longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 6,5) para dar 3,0 mg de compuesto **241** como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$= 682. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,56 (s, 1H), 6,30 (d, J = 41,4 Hz, 2H), 5,42 – 4,99 (m, 3H), 4,70 – 4,50 (m, 1H), 4,22 – 3,90 (m, 2H), 3,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,19 – 2,77 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 4H), 2,24 – 1,96 (m, 3H), 1,95 – 1,53 (m, 7H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2453] **Ejemplo 242**: Compuestos 242




[2454] Etapa 1: (5R,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2455] En nitrógeno, una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab] heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (40,0 mg, 0,0704 mmol, **intermediario 165**) y ((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (12,3 mg, 0,0800 mmol) en tolueno (1,00 mL) se añadió t-BuONa (13,5 mg, 0,140 mmol) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío a 0 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para dar 25,0 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 674.

[2456] Etapa 2: (5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2457] En nitrógeno, una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (73,0 mg, 0,112 mmol), ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico (104 mg, 0,230 mmol), cataCXium A Pd $G_3$ (16,4 mg, 0,0200 mmol) y $K_3PO_4$ (0,230 mL, 1,5 M en agua) en tetrahidrofurano (1,10 mL) se agitó durante 1 h a 60 ºC. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para dar 89,0 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1027.

[2458] Etapa 3: 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2459] Una solución de (5R,5aS,6S,9R)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (85,0 mg, 0,0828 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,00 mL) se agitó durante 3 h a 50 ºC. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L),

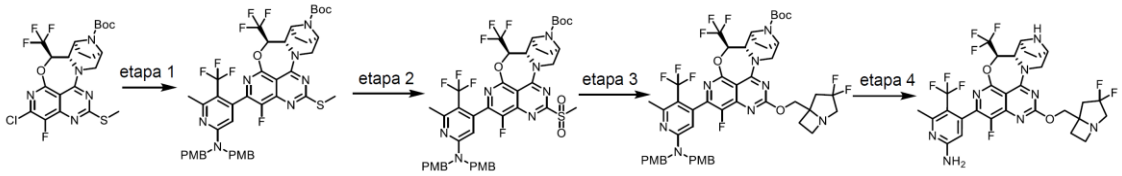
fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min, 42 % de B; longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8,9) para dar 16,2 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 687. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,88 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,66 – 5,61 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,20 – 5,13 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,17 – 3,01 (m, 5H), 2,87 – 2,82 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 5H), 1,75 – 1,52 (m, 2H).

[2460] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el **ejemplo 242**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 243 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,87 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 54 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,25 – 3,99 (m, 3H), 3,67 – 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 4H), 2,84 – 2,82 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,15 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,86 – 1,62 (m, 6H), 1,40 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H) | 687 |
| 244 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,70 – 6,43 (m, 1H), 6,25 – 5,93 (m, 2H), 5,80 – 5,58 (m, 1H), 5,19 (d, *J* = 13,1, 2,5 Hz, 1H), 4,52 – 4,25 (m, 3H), 3,66 – 3,49 (m, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 4H), 1,96 – 1,75 (m, 2H), 1,72 – 1,50 (m, 2H). | 708 |
| 245 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,56 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,52 – 4,29 (m, 2H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 3,70 – 3,39 (m, 6H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,92 – 2,78 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 3H), 2,19 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,71 (m, 3H), 1,70 – 1,48 (m, 3H), 1,40 – 1,19 (m, 1H). | 702 |
| 246 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,60 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,28 (d, *J* = 53,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,86 – 2,82 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,15 – 2,14 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 1H), 1,85 – 1,61 (m, 6H), 1,42 – 1,39 (s, 1H). | 704 |
| 247 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,55 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,37 – 5,13 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,14 – 3,05 (m, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 5H), 1,68 – 1,56 (m, 2H). | 704 |

| | | |
|---|---|---|
| 248 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,57 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,67 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 53,7 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,11 – 3,08 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,83 – 2,80 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 – 2,13 (m, 1H), 2,04 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,56 (m, 7H). | 704 |
| 249 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,56 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,25 – 5,08 (m, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 2H), 4,25 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,64 – 3,47 (m, 6H), 3,10 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,45 – 2,20 (m, 9H), 1,86 (s, 2H), 1,73 – 1,49 (m, 2H), 0,73 – 0,55 (m, 2H), 0,49 – 0,33 (m, 2H). | 716 |
| 250 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,73 – 6,56 (m, 1H), 6,31 – 5,82 (m, 1H), 5,79-5,61 (m, 1H), 5,43 – 5,09 (m, 4H), 4,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,22 – 3,96 (m, 2H), 3,56 (d, J = 25,2 Hz, 2H), 3,32 – 2,92 (m, 7H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,23 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 5H), 1,69 – 1,45 (m,2H). | 700 |
| 251 | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 10,17 (s, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,18 – 6,98 (m, 1H), 5,66 – 5,19 (m, 3H), 4,40 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 4,03 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,58 (d, J = 20,8 Hz, 2H), 3,17 – 2,99 (m, 5H), 2,91 – 2,78 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,64 (m, 7H). | 679 |

[2461] **Ejemplo 252:** Compuesto 252 (dos isómeros)




[2462] Etapa 1: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2463] En nitrógeno, una solución de (5R,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 3,73 mmol, intermediario 164), ácido [6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-metil-3-(trifluorometil)-4-piridil]borónico (3,11 g, 6,74 mmol), cataCXium A Pd G3 (544 mg, 0,750 mmol) y $K_3PO_4$ (7,5 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (37,4 mL) se agitó durante 1 h a 60 ºC. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se

secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 2,80 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 916.

[2464] Etapa 2: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2465] A una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil) amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (1,60 g, 1,75 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió m-CPBA (900 mg, 5,24 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ saturado acuoso, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-55 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 1,29 g del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 948.

[2466] Etapa 3: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2467] En nitrógeno, a una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*I*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil) amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,130 mmol) y (3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol (42,0 mg, 0,260 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió *t*-BuONa (24,0 mg, 0,250 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-89 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 102 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1031.

[2468] Etapa 4: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-

fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2469] Una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(bis(4-metoxibencil) amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (90,0 mg, 0,0900 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: CHIRALPAK SB 2 x 25 cm, 5 µm; fase móvil A: HEX(0,5 % de $NH_3$-MeOH 2 M), fase móvil B: ETOH; caudal: 20 mL/min; gradiente: isocrático 20; longitud de onda: 220/254 nm; $R_{T1}$(min): 10,427; $R_{T2}$(min): 12,233; disolvente de muestra: EtOH) para dar **252 (isómero 1)** 10,4 mg (el pico más rápido) y **252 (isómero 2)** 9,8 mg (el pico más lento) como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 691.

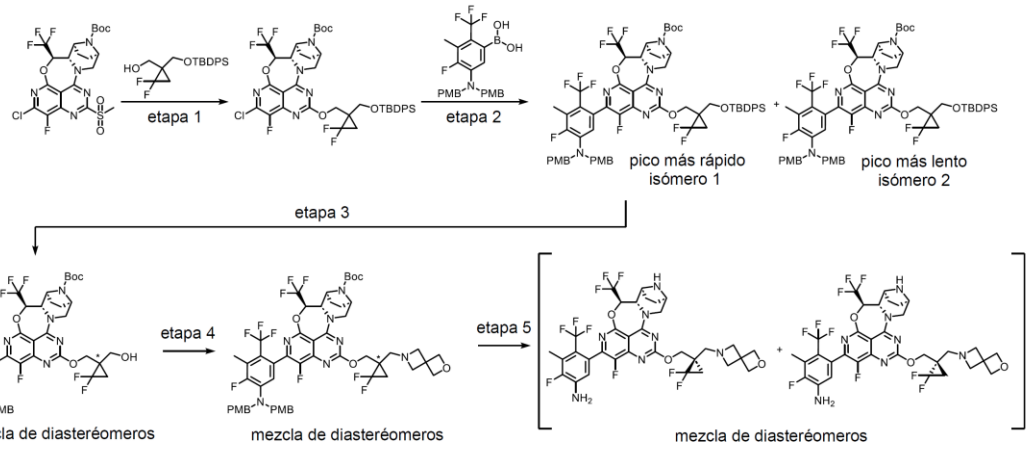
[2470] **252 (isómero 1):** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,88 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,65 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,53 – 4,23 (m, 3H), 3,67 – 3,47 (m, 3H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 3,18 – 3,00 (m, 3H), 2,80 – 2,58 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 3H), 2,35 (dd, J = 10,8, 6,2 Hz, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 1,88 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 1,77 – 1,46 (m, 2H).

**252 (isómero 2):** $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 6,87 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,01 – 5,63 (m, 1H), 5,18 (dd, *J* = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,20 (m, 3H), 3,72 – 3,43 (m, 3H), 3,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,08 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,85 – 2,65 (m, 1H), 2,51 – 2,29 (m, 6H), 1,96 – 1,75 (m, 2H), 1,62 (dd, *J* = 15,2, 7,3 Hz, 2H).

Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el **ejemplo 252**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 253 | $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,87 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 3H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,68-1,57 (m, 3H), 1,36-1,29 (m, 1H). | 685 |
| 254 | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,87 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,75 – 5,53 (m, 1H), 5,24 – 5,08 (m, 1H), 4,39 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,67 – 3,46 (m, 2H), 3,20 – 2,94 (m, 3H), 2,72 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,88 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 3H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 3H), 1,54 – 1,41 (m, 1H). | 731 |

[2471] **Ejemplo 255**: Compuesto 255 (mezcla y dos diastereómeros separados)




[2472] Etapa 1: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2473] A una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 0,880 mmol, intermediario 165) y (1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metanol (497 mg, 1,32 mmol, intermediario 117) en tolueno (3 mL) se añadió *t*BuONa (169 mg, 1,76 mmol) a 0 ºC y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título (640 mg) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 865.

[2474] Etapa 2: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)

[2475] En nitrógeno, una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-cloro-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (640 mg, 0,740 mmol), ácido (5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)borónico (530 mg, 1,11

mmol), $K_3PO_4$ (solución acuosa 1,5 M, 2,5 mL, 3,75 mmol) y cataCXium A Pd G3 (108 mg, 0,148 mmol) en THF (12,5 mL) se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar una mezcla de dos diastereómeros (840 mg) como un sólido marrón claro. Los dos diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (Columna:((S, S)-WHELK-O1-Kromasil, 5*25 cm, 10 µm; fase móvil A: $CO_2$, fase móvil B: IPA; caudal: 90 mL/min; gradiente: isocrático 35 % de B; temperatura de la columna (°C): 35; contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; RT1 (min): 18,95; RT2 (min): 21,17; disolvente de muestra: MEOH; volumen de inyección: 1 mL; cantidad de corridas: 40) para dar **isómero 1** (270 mg, el pico más rápido) e **isómero 2** (250 mg, el pico más lento) como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1262.

[2476] Etapa 3: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((2,2-difluoro-1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)

[2477] A una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,158 mmol, **isómero 1 de la última etapa**) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió TBAF (solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1023. Parece que la isomerización tuvo lugar en la etapa de desprotección con TBDPS para dar una mezcla de diastereómeros del compuesto del título con respecto al centro estereogénico del resto difluorociclopropilo. Esta mezcla se usó tal cual en las siguientes etapas.

[2478] Etapa 4: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-

(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros)

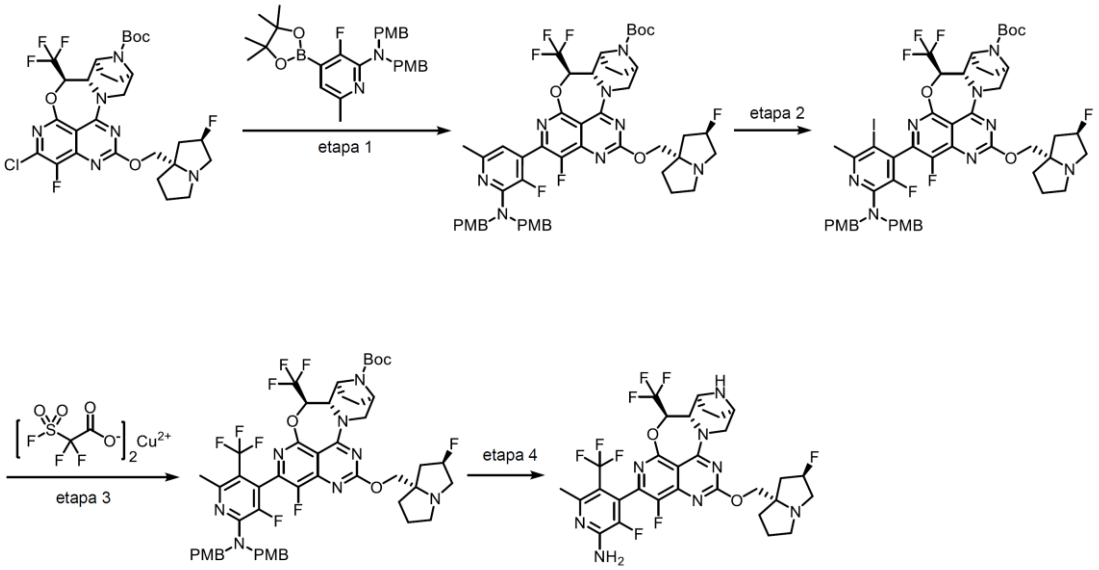
[2479] A una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((2,2-difluoro-1-(hidroximetil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,0489 mmol, mezcla de diastereómeros) y NMO (11,5 mg, 0,0978 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió TPAP (3,44 mg, 0,00978 mmol) a 0 ºC y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con diclorometano. Al filtrado combinado se añadieron NaOAc (60,2 mg, 0,734 mmol) y 2-oxa-6-azaespiro [3.3]heptano (72,8 mg, 0,734 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1 hora a 60 ºC. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió $NaBH_3CN$ (46,1 mg, 0,734 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa en columna C18 prerrellenada (gradiente: 0-100 % de $CH_3CN$ en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar el compuesto del título (30,0 mg) como una mezcla de diastereómeros con respecto al centro estereogénico del resto difluorociclopropilo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1105.

[2480] Etapa 5: 5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2481] Una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metil)-2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,0271 mmol, mezcla de diastereómeros) en TFA (10 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 42 % de B a 56 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 8,5) para dar **255 (mezcla de diastereómeros)** (3,00 mg).

[2482] **255 (mezcla de diastereómeros):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 764. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 6,69 – 6,40 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,78 – 5,53 (m, 1H), 5,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,67 – 4,47 (m, 5H), 4,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 3,13 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,53 (s, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,41 (m, 4H).

[2483] **Ejemplo 256**: Compuesto 256




[2484] Etapa 1: (5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2485] En nitrógeno, una solución de (5R,5aS,6S,9R)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,155 mmol, ejemplo 245, etapa 1), 3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (153 mg, 0,312 mmol), cataCxium A Pd $G_3$ (22,5 mg, 0,0309 mmol) y $K_3PO_4$ (0,310 mL, 1,5 M en agua) en tetrahidrofurano (1,55 mL) se agitó durante 1 h a 60 ºC. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % 0-10 % de MeOH / DCM) para dar 140 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 977.

[2486] Etapa 2: (5R,5aS,6S,9R)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5H-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-ab]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2487] Una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil) amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,140 mmol) y 1-yodopirrolidino-2,5-diona (32,3 mg, 0,140 mmol) en ácido acético (2,00 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de MeOH / DCM) para dar 150 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1103.

[2488] Etapa 3: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

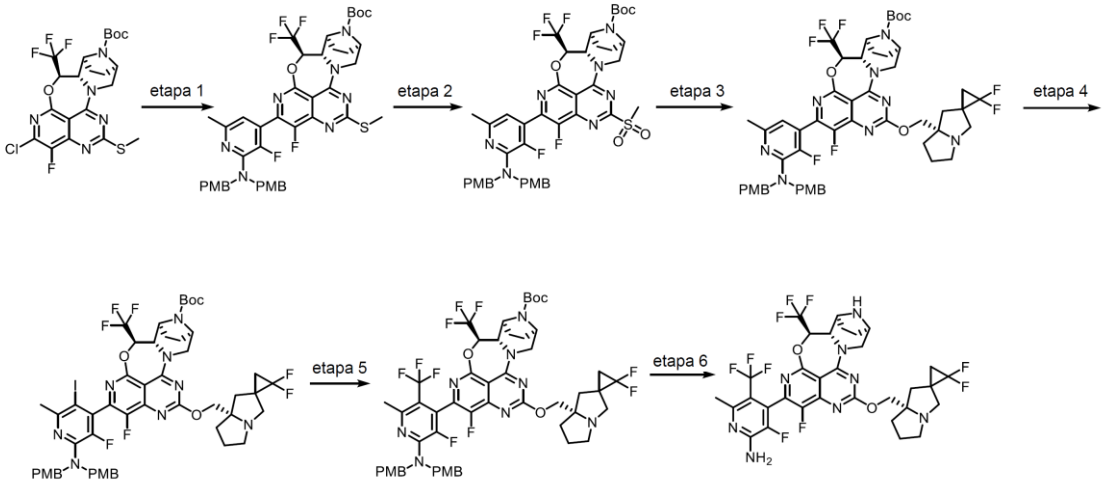
[2489] En nitrógeno, a una mezcla de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil) amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (184 mg, 0,170 mmol), $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (1,05 g, 2,51 mmol) y cobre (160 mg, 2,50 mmol) se añadió *N*,*N*-dimetilacetamida (5,00 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-100 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 90,0 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1045.

[2490] Etapa 4: 3-fluoro-4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2491] Una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil) amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-

7a(5*H*)-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (85,0 mg, 0,0800 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,00 mL) se agitó durante 1 h a 50 ºC. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 17 % de B a 42 % de B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 8,6) para dar 23,4 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 705. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,23 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 5,68 – 5,65 (m, 1H), 5,38 – 5,13 (m, 2H), 4,39 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 3,59 – 3,51 (m, 2H), 3,15 – 3,00 (m, 5H), 2,84 – 2,82 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,07 – 1,86 (m, 2H), 1,83 – 1,77 (m, 5H), 1,68 – 1,56 (m, 2H).

[2492] **Ejemplo 257**: Compuesto 257




[2493] Etapa 1: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2494] En nitrógeno, una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,470 mmol, intermediario 164), 3-fluoro-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (575 mg, 1,17 mmol), cataCXium A Pd G3 (68,1 mg, 0,0900 mmol) y $K_3PO_4$ (1 mL, 1,5 M en $H_2O$) en THF (5 mL) se agitó a 60 ºC durante 2 h. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 568 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 866.

[2495] Etapa 2: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2496] A una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(metiltio)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (558 mg, 0,623 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió m-CPBA (335 mg, 1,94 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 355 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 898.

[2497] Etapa 3: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2498] A una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil) amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (343 mg, 0,382 mmol) y ((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metanol (93,1 mg, 0,460 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió t-BuONa (73,4 mg, 0,760 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-80 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 163 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1021.

[2499] Etapa 4: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-

oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2500] A una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metilpiridin-4-il)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (139 mg, 0,136 mmol) en AcOH (1,5 mL) se añadió NIS (30,6 mg, 0,140 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se desactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0 %-10 % MeOH / DCM) para dar 128 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1147.

[2501] Etapa 5: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

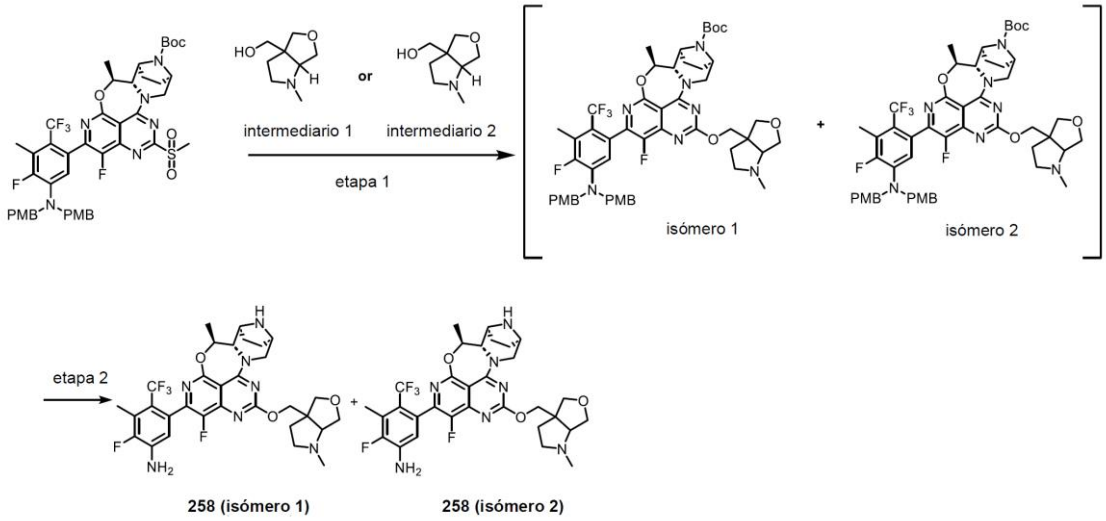
[2502] En nitrógeno, a una mezcla de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil) amino)-3-fluoro-5-yodo-6-metilpiridin-4-il)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (115 mg, 0,100 mmol), $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (419 mg, 1,00 mmol) y Cu (64,2 mg, 1,00 mmol) se añadió DMF (2,5 mL) a 0 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-80 % de MeOH en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 135 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1088.

[2503] Etapa 6: 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza[6,9]metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2504] Una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(bis(4-metoxibencil) amino)-3-fluoro-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-(((7a'*S*)-2,2-difluorodihidro-1'*H*,3'*H*-

espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (116 mg, 0,107 mmol) en TFA (6 mL) se agitó a 50 ºC durante 3 h. A continuación, la solución se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 31 % de B a 53 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; $R_{T1}$(min): 8) para dar 54,4 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 749. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 7,24 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 5,78 – 5,63 (m, 1H), 5,25 – 5,11 (m, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 1H), 4,29 – 4,15 (m, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,72 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 2,6 Hz, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,91 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 3H), 1,78 – 1,53 (m, 5H), 1,54 – 1,44 (m, 1H).

[2505] **Ejemplo 258**: Compuesto 258 (dos isómeros)




[2506] Etapa1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (dos isómeros)

[2507] A una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,0 mg, 0,0659 mmol, el procedimiento se ha incluido en versión previa) y (1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-il)metanol (90,0 mg, crudo,

intermediario 170) en tolueno (2 mL) se añadió *t*BuONa (12,7 mg, 0,132 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (60,0 mg, 92,2 % de rendimiento, **isómero 1**) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 989.

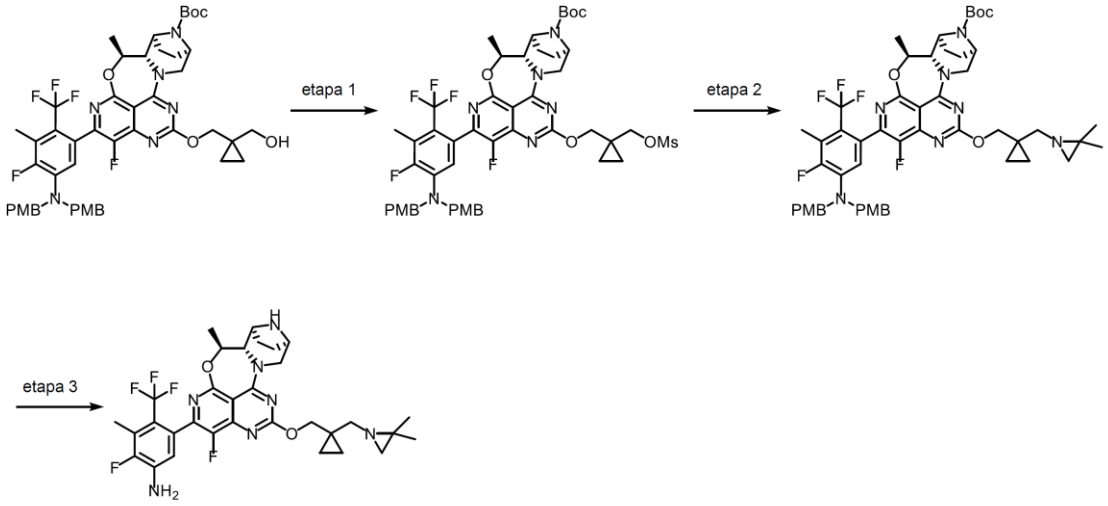
[2508] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, el **isómero 2** (35,0 mg, 53,8 % de rendimiento) se preparó a partir de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-(metilsulfonil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,0 mg, 0,0659 mmol) e intermediario 171 (100 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 989.

[2509] Etapa 2: 2-fluoro-5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-3-metil-4-(trifluorometil)anilina (dos isómeros).

[2510] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-metiltetrahidro-1*H*-furo[3,4-*b*]pirrol-3a(4*H*)-il)metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (60,0 mg, 0,0607 mmol, **isómero 1 de la última etapa**) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 27 % de B a 50 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 8,6) para dar **258 (isómero 1)** (18,3 mg, 46,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 648. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 6,67 – 6,41 (m, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 1H), 4,43 – 4,27 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 3,59 – 3,53 (m, 2H), 3,54 – 3,40 (m, 2H), 3,03 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,87 – 1,51 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2511] De forma análoga al procedimiento descrito anteriormente, **258 (isómero 2)** (10,1 mg, 44,0 % de rendimiento) se preparó a partir de (35,0 mg, 0,0354 mmol, **isómero 2 de la última etapa**) después de la purificación mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 27 % de B a 50 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 8,1) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 648. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 6,68 – 6,43 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,09 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 1H), 4,45 – 4,25 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,62 – 3,43 (m, 4H), 3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,76 – 2,68 (m, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,53 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2512] **Ejemplo 259**: Compuesto 259




[2513] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-5-metil-12-((1-(((metilsulfonil) oxi)metil) ciclopropil) metoxi)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2514] En nitrógeno, una solución de (4*R,*7*S,*8*S,*9*S*)-13-[5-[bis[(4-metoxifenil) metil] amino]-4- fluoro-3-metil-2-(trifluorometil) fenil]-14-fluoro-17-[[1-(hidroximetil) ciclopropil] metoxi]-9-metil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (80,4 mg, 0,0900 mmol) en DCM (3 mL) se añadió DIPEA (55,3 mg, 0,430 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió $Ms_2O$ (29,8 mg, 0,170 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a vacío para dar 80,1 mg (crudo) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1011.

[2515] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((1-((2,2-dimetilaziridin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

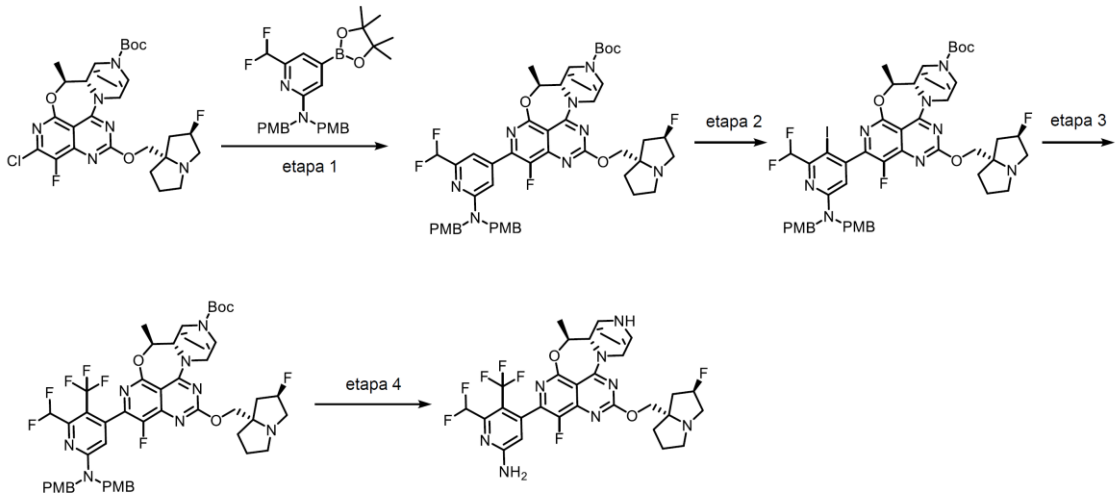
[2516] Una solución de (4*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-13-[5-[bis[(4-metoxifenil) metil] amino]-4-fluoro-3-metil-2- (trifluorometil) fenil]-14-fluoro-9-metil-17-[[1-(metilsulfoniloxymetil) ciclopropil] metoxi]-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo [9.7.1.14,7.02,8.015,19] icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (80,1 mg, 0,0800 mmol), 2,2-dimetilaziridina (123 mg, 1,74 mmol) y $K_2CO_3$ (32,7 mg, 0,240 mmol) en DMF (3 mL) se agitó durante 12 h a 70 °C. La solución resultante se distribuyó entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice que se eluye (gradiente: 0 %-15 % de MeOH / DCM) para dar 44,7 mg (57,2 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 986.

[2517] Etapa 3: 5-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((1-((2,2-dimetilaziridin-1-il)metil)ciclopropil)metoxi)-1-fluoro-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

[2518] Una solución de (4*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-13-[5-[bis[(4-metoxifenil) metil] amino]-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil]-17-[[1-[(2,2-dimetilaziridin-1-il)metil]ciclopropil]metoxi]-14-fluoro-9-metil-10-oxa-2,12,16,18,20-pentazapentaciclo[9.7.1.14,7.02,8.015,19]icosa-1(18),11(19),12,14,16-pentaeno-20-carboxilato de *terc*-butilo (41,3 mg, 0,0400 mmol) en TFA (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (columna: XSelect CSH Fluoro Phenyl 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 14 % de B a 38 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; $R_{T1}$(min): 9,3) para dar 1,4 mg (5,17 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 646. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,73 – 6,36 (m, 1H), 6,02 (s, 2H), 5,10 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 4,31 – 4,15 (m, 1H), 3,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,82 – 2,64 (m, 1H), 2,32

(s, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,75 – 1,51 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 1H), 1,04 (s, 3H), 0,65 – 0,40 (m, 4H).

[2519] **Ejemplo 260:** Compuesto 260




[2520] Etapa 1: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-6-(difluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2521] En nitrógeno, una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-cloro-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, 0,724 mmol), 6-(difluorometil)-*N,N-bis*(4-metoxibencil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (370 mg, 0,724 mmol, intermediario 7), $K_3PO_4$ (solución 1,5 M en $H_2O$, 2,4 mL, 3,60 mmol) y cataCXium A Pd G3 (105 mg, 0,145 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) se agitó durante 2 horas a 60 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (400 mg, 58,7 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 941. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 7,38 (s, 1H), 7,31 – 7,13 (m, 5H), 7,10 – 6,66 (m, 5H), 5,44 – 5,03 (m, 2H), 4,77 (s, 4H), 4,67 – 4,52 (m, 1H), 4,28 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,19 – 3,91 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,17 – 2,93 (m, 4H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,27 – 1,60 (m, 10H), 1,57 – 1,37 (m, 12H).

[2522] Etapa 2: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-(difluorometil)-3-yodopiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2523] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(2-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-6-(difluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,106 mmol) y NIS (47,7 mg, 0,212 mmol) en ácido acético (2 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $Na_2S_2O_3$. El sistema de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (80,0 mg, 70,6 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1067. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,12 – 6,71 (m, 6H), 5,43 – 5,05 (m, 2H), 4,86 – 4,65 (m, 4H), 4,65 – 4,48 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 3,90 (m, 4H), 3,72 (s, 6H), 3,20 – 2,97 (m, 4H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,65 (m, 7H), 1,55 – 1,37 (m, 12H).

[2524] Etapa 3: (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-(difluorometil)-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

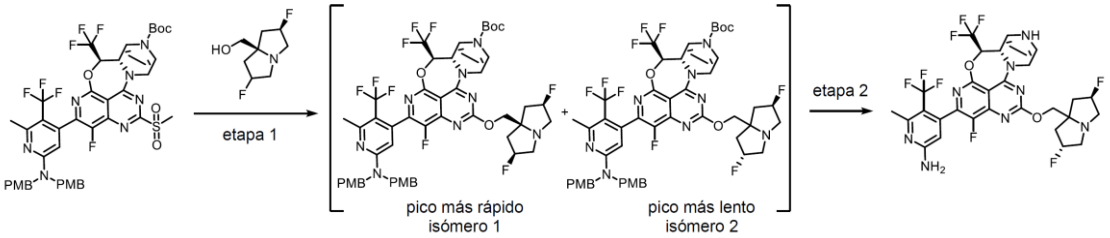
[2525] En nitrógeno, a una mezcla sólida de $Cu(O_2CCF_2SO_2F)_2$ (313 mg, 0,750 mmol) y Cu en polvo (47,7 mg, 0,750 mmol) se añadió una solución helada de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-(difluorometil)-3-yodopiridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (80,0 mg, 0,0750 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida (5 mL) a 0 $^o$C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-10

% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (50,0 mg, 66,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1009

[2526] Etapa 4: 6-(difluorometil)-4-((5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

[2527] Una solución de (5*S*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-(difluorometil)-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(((2*R*,7a*S*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-5-metil-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,0496 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se agitó durante 1 hora a 50 ºC. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 27 % de B a 50 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm; RT1(min): 8,6) para dar el compuesto del título (8,20 mg, 24,7 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 669. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6,* ppm) δ 7,36 (s, 2H), 6,98 (t, J = 53,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,29 (d, J = 54,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,63 – 4,45 (m, 1H), 4,17 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,45 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 3,07 – 2,96 (m, 2H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 4H), 1,73 – 1,52 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[2528] **Ejemplo 261:** Compuesto 261




[2529] Etapa 1: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-(((2*R*,6*S*,7a*r*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo **y** (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-(((2*R*,6*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-

5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2530] A una solución de ((2*R*,7a*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metanol (120 mg, 0,677 mmol, el procedimiento se ha incluido en versión previa) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 52,8 mg, 1,32 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,264 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución saturada acuosa de $NH_4Cl$. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar una mezcla de diatereómeros (90,0 mg, 32,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: (columna: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: Hex (0,1 % de TFA)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 20 mL/min; gradiente: isocrático 20; longitud de onda: 220/254 nm; RT1 (min): 8,461; RT2 (min): 10,449; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 1,0 mL; cantidad de corridas: 6) para dar **isómero 1** (9,00 mg, 3,26 % de rendimiento, el pico más rápido) e **isómero 2** (50,0 mg, 18,1 % de rendimiento, el pico más lento) como sólidos blancos. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1045.

[2531] Etapa 2: 4-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-(((2*R*,6*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

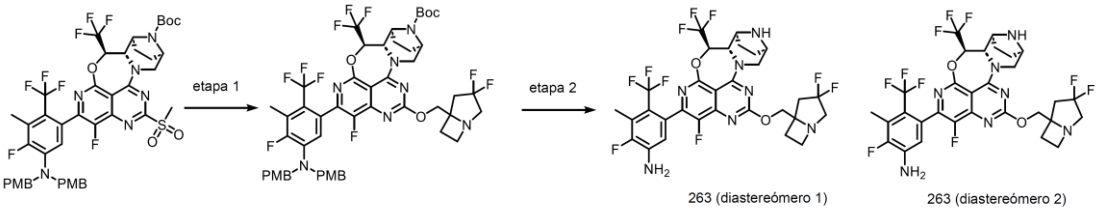
[2532] Una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(6-(*bis*(4-metoxibencil)amino)-2-metil-3-(trifluorometil)piridin-4-il)-12-(((2*R*,6*R*)-2,6-difluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7a(5*H*)-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,0478 mmol, **isómero 2 de la última etapa**) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 mL) se agitó durante 3 horas a 50 °C. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30*150 mm, 5

μm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 28 % de B a 51 % de B en 9 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; RT1(min): 8) para dar el compuesto del título (12,3 mg, 36,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 705. $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 6,87 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,73 – 5,56 (m, 1H), 5,51 – 5,41 (m, 1H), 5,33 – 5,23 (m, 1H), 5,23 – 5,11 (m, 1H), 4,40 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 2H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 3,49 – 3,34 (m, 1H), 3,26 – 2,93 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,13 (m, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,74 – 1,49 (m, 2H).

[2533] Cada compuesto en la tabla a continuación, se preparó siguiendo un procedimiento experimental similar (usando reactivos sustituidos adecuadamente) como se describe para el **ejemplo 261**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 262 (isómero 1) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,88 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,70 – 5,61 (m, 1H), 5,17 – 5,13 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 3H), 3,75 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,73 – 1,52 (m, 4H). | 691 |
| 262 (isómero 2) | $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,88 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,70 – 5,61 (m, 1H), 5,17 – 5,13 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 3H), 3,77 – 3,74 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,73 – 1,52 (m, 4H). | 691 |
| 262 (isómero 3) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,86 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,67 – 5,62 (m, 1H), 5,17 – 5,12 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 3H), 3,67 – 3,52 (m, 3H), 3,44 – 3,40 (m, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,81 – 1,49 (m, 4H). | 691 |
| 262 (isómero 4) | $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$, ppm) δ 6,86 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,63 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,16 – 5,12 (m, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 3H), 3,65 – 3,47 (m, 3H), 3,44 – 3,40 (m, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,90 – 1,48 (m, 6H). | 691 |

[2534] **Ejemplo 263:** Compuesto 263 (dos diastereómeros)



[2535] Etapa 1: (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo

[2536] En nitrógeno, a una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-1-fluoro-12-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,310 mmol, el procedimiento se ha incluido en versión previa) y (3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metanol (127 mg, 0,780 mmol, el procedimiento se ha incluido en versión previa) en tolueno (5 mL) se añadió *t*-BuONa (74,7 mg, 0,780 mmol) a 0 ºC. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. A continuación, la solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante columna C18 (gradiente del disolvente: 0-95 % de ACN en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$)) para dar 198 mg (41,6 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 1048.

[2537] Etapa 2: 5-((5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptalen-2-il)-2-fluoro-3-metil-4-(trifluorometil)anilina

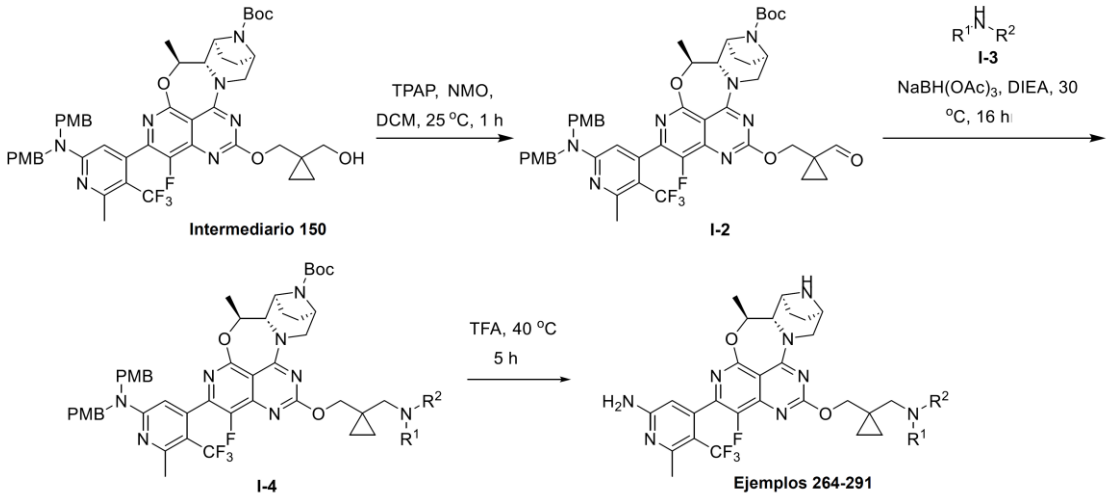
[2538] Una solución de (5*R*,5a*S*,6*S*,9*R*)-2-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-12-((3,3-difluoro-1-azabiciclo[3.2.0]heptan-5-il)metoxi)-1-fluoro-5-(trifluorometil)-5a,6,7,8,9,10-hexahidro-5*H*-4-oxa-3,10a,11,13,14-pentaaza-6,9-metanonafto[1,8-*ab*]heptaleno-14-carboxilato de *terc*-butilo (364 mg, 0,230 mmol) en TFA (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a vacío y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XSelect CSH Fluoro Phenyl 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua ($NH_4HCO_3$ 10 mmol/L), fase móvil B: ACN; caudal: 60 mL/min; gradiente: de 29 % de B a 54 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm/220 nm; $R_{T1}$(min): 8,6) para dar 83,2 mg del producto de la mezcla como un sólido blanco. El producto de la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa quiral (columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex: DCM=3: 1 (0,5 % de $NH_3$-MeOH 2 M)--HPLC, fase móvil B: IPA--HPLC; caudal: 20 mL / min; gradiente: isocrático 5; longitud de onda: 220/254 nm; $R_{T1}$(min): 13,123; $R_{T2}$(min): 18,513; disolvente de muestra: EtOH--HPLC;) para dar

25,3 mg (15,6 % de rendimiento) de **263 (diastereómero 1)** y 26,4 mg (16,3 % de rendimiento) de **263 (diastereómero 2)** como sólidos blancos.

[2539] **263 (diastereómero 1):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 708. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,28 – 5,09 (m, 1H), 4,51 – 4,24 (m, 3H), 3,67 – 3,42 (m, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,12 – 2,95 (m, 2H), 2,77 – 2,58 (m, 1H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 4H), 1,95 – 1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,51 (m, 2H).

[2540] **263 (diastereómero 2):** LC-MS: (ESI, *m/z*): $[M+H]^+$ = 708. $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$, ppm): δ 6,54 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,31 – 5,08 (m, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 3H), 3,70 – 3,45 (m, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 3H), 3,05 – 2,83 (m, 1H) 2,76 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 4H), 1,95 – 1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,48 (m, 2H).

[2541] **Ejemplos 264-291**: Compuestos 264-291




[2542] Procedimiento general

[2543] **Etapa 1:** A un vial contenía una solución de **intermediario 150** (0,050 mmol, 1,0 eq) en DCM (0,50 mL) se añadieron TPAP (0,030 mmol, 0,50 eq) y NMO (0,10 mmol, 2,0 eq) en nitrógeno. El vial se tapó y se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se usó directamente en la siguiente etapa (**solución A**).

[2544] **Etapa 2:** A la **Solución A** se añadieron amina **I-3** (0,50 mmol, 10 eq), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,35 mmol, 7,0 eq) y $NaBH(OAc)_3$ (0,25 mmol, 5,0 eq). A continuación, la reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. El disolvente se concentró en flujo de gas nitrógeno. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE: EA=2:1, Rf =2/ 3) para dar el producto de aminación reductora protegido **I-4**, que se usó directamente en la siguiente etapa.

[2545] **Etapa 3:** A un vial que contenía el residuo de **I-4** (0,030 mmol, 1,0 eq) se añadió TFA (0,15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 h. La solución se concentró en flujo de gas nitrógeno. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto final **I-5** como la sal de TFA **(ejemplos 264-291)**.

| **Cmpto. N.°** | **$^1$H RMN** | **MS $(M+H)^+$** |
|---|---|---|
| 264 | N/A | 691 |
| 265 | N/A | 657 |
| 266 | N/A | 721 |
| 267 | N/A | 713 |
| 268 | N/A | 671 |
| 269 | N/A | 679 |
| 270 | N/A | 691 |
| 271 | N/A | 695 |
| 272 | N/A | 677 |
| 273 | $^1$H RMN (METANOL-d4, 400 MHz) δ 6,5-6,6 (m, 1H), 5,5-5,6 (m, 1H), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,3-4,5 (m, 7H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,38 (br s, 1H), 3,2-3,3 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,60 (d, 3H, J=2,0 Hz), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 3H), 1,4-1,7 (m, 7H), 1,3-1,4 (m, 3H), 0,90 (br s, 4H) | 659 |
| 274 | $^1$H RMN (METANOL-d4, 400 MHz) δ 6,5-6,7 (m, 1H), 6,0-6,4 (m, 1H), 5,5-5,6 (m, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H), 4,5-4,6 (m, 2H), 4,1-4,5 (m, 8H), 3,4-3,5 (m, 4H), 2,6-2,7 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 3H), 1,61 (d, 3H, J=6,4 Hz), 1,3-1,4 (m, 1H), 0,9-0,9 (m, 4H) | 665 |
| 275 | N/A | 691 |
| 276 | N/A | 679 |
| 277 | N/A | 677 |
| 278 | N/A | 657 |
| 279 | N/A | 691 |
| 280 | N/A | 671 |
| 281 | N/A | 671 |
| 282 | N/A | 685 |
| 283 | N/A | 647 |
| 284 | N/A | 647 |
| 285 | $^1$H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10,0-10,3 (m, 1H), 9,3-9,5 (m, 2H), 6,9-6,9 (m, 1H), 6,1-6,3 (m, 1H), 5,2-5,4 (m, 1H), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,49 (br dd, 1H, J=6,3, 11,3 Hz), 4,1-4,3 (m, 7H), 3,3-3,4 (m, 6H), 2,47 (br d, 4H, J=2,0 Hz), 1,8-2,2 (m, 6H), 1,4-1,5 (m, 3H), 0,6-0,9 (m, 4H) | 691 |
| 286 | N/A | 685 |
| 287 | N/A | 685 |
| 288 | N/A | 665 |
| 289 | N/A | 647 |
| 290 | N/A | 677 |

| | | |
|---|---|---|
| 291 | $^1$H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10,1-10,3 (m, 1H), 9,2-9,5 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 2H), 6,2-6,3 (m, 1H), 5,2-5,5 (m, 2H), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,0-4,3 (m, 8H), 3,38 (br s, 5H), 2,46 (br d, 5H, J=2,0 Hz), 1,8-2,1 (m, 5H), 1,5-1,5 (m, 3H), 1,0-1,1 (m, 1H), 0,7-1,0 (m, 4H) | 677 |

[2546] **Ejemplo 500**: Ensayo bioquímico de KRAS G12D LoEnz, TR-FRET de intercambio de BODIPY-GDP. Las potencias de los compuestos bioquímicos se analizan mediante la evaluación de la inhibición del intercambio de nucleótidos mediado por SOS1 en KRAS G12D. En este ensayo, el intercambio promovido por SOS1 de GDP marcado con fluorescencia (BOPIDY-GDP) se monitorea mediante transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Los compuestos solubilizados en DMSO se dispensan como una serie de concentraciones en placas de ensayo blancas de 384 pocillos. Un complejo formado previamente de KRAS humano recombinante marcado con biotina (G12D mutante 0,06 nM) y estreptavidina marcada con terbio 0,06 nM (CisBIO) preparado en tampón de ensayo a 10 µL/pocillo (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0,01 % de Tween-20 y ditiotreitol 1 mM) se añade y se deja incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia con la adición de 5 µL de SOS1 humana recombinante 300 nM y BODIPY-GDP 300 nM en tampón de ensayo. Después de una incubación de 120 minutos, se mide la fluorescencia con excitación a 337 nm y emisión a 490 y 520 nm. La relación de TR-FRET se determina como la fluorescencia a 520 nm dividida por la fluorescencia a 490 nm multiplicada por 10 000. Los resultados se normalizan respecto al porcentaje de inhibición basado en las muestras de control: DMSO (0 % de inhibición) y compuesto de control en una concentración que inhibe completamente (100 % de inhibición). Los resultados de TR-FRET normalizados se representan contra la concentración del compuesto y los datos se ajustan a una ecuación de Hill de 4 parámetros para determinar los valores de $IC_{50}$.

[2547] **Ejemplo 501**: Ensayo bioquímico de KRAS WT, TR-FRET de intercambio de BODIPY-GDP. Las potencias de los compuestos bioquímicos se analizan mediante la evaluación de la inhibición del intercambio de nucleótidos mediado por SOS1 en KRAS WT. En este ensayo, el intercambio promovido por SOS1 de GDP marcado con fluorescencia (BOPIDY-GDP) se monitorea mediante transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Los compuestos solubilizados en DMSO se dispensan como una serie de concentraciones en placas de ensayo blancas de 384 pocillos, y 5 ul de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0,01 % de Tween-20 y ditiotreitol 1 mM) se añade justo

antes del inicio del ensayo. Un complejo formado previamente de KRAS WT humano recombinante marcado con biotina 3 nM y estreptavidina marcada con terbio 0,3 nM (CisBIO) preparado en tampón de ensayo a 5 µL/pocillo se añade y se deja incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia con la adición de 5 µL de SOS1 humana recombinante 3 nM y BODIPY-GDP 300 nM en tampón de ensayo. Después de una incubación de 60 minutos, se mide la fluorescencia con excitación a 337 nm y emisión a 490 y 520 nm. La relación de TR-FRET se determina como la fluorescencia a 520 nm dividida por la fluorescencia a 490 nm multiplicada por 10 000. Los resultados se normalizan respecto al porcentaje de inhibición basado en las muestras de control: DMSO (0 % de inhibición) y compuesto de control en una concentración que inhibe completamente (100 % de inhibición). Los resultados de TR-FRET normalizados se representan contra la concentración del compuesto y los datos se ajustan a una ecuación de Hill de 4 parámetros para determinar los valores de $IC_{50}$.

[2548] **Ejemplo 502**: Ensayo bioquímico de KRAS WT, TR-FRET de intercambio de BODIPY-GDP. Las potencias de los compuestos bioquímicos se analizan mediante la evaluación de la inhibición del intercambio de nucleótidos mediado por SOS1 en KRAS WT. En este ensayo, el intercambio promovido por SOS1 de GDP marcado con fluorescencia (BOPIDY-GDP) se monitorea mediante transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Los compuestos solubilizados en DMSO se dispensan como una serie de concentraciones en placas de ensayo blancas de 384 pocillos. Un complejo formado previamente de KRAS WT humano recombinante marcado con biotina 0,06 nM, GDP 15 nM y estreptavidina marcada con terbio 0,06 nM (CisBIO) preparado en tampón de ensayo a 10 µL/pocillo (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 0,01 % de Tween-20 y ditiotreitol 1 mM) se añade y se deja incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inicia con la adición de 5 µL de SOS1 humana recombinante 300 nM y BODIPY-GDP 300 nM en tampón de ensayo. Después de una incubación de 120 minutos, se mide la fluorescencia con excitación a 337 nm y emisión a 490 y 520 nm. La relación de TR-FRET se determina como la fluorescencia a 520 nm dividida por la fluorescencia a 490 nm multiplicada por 10 000. Los resultados se normalizan respecto al porcentaje de inhibición basado en las muestras de control: DMSO (0 % de inhibición) y compuesto de control en una concentración que inhibe completamente (100 % de inhibición). Los resultados de TR-FRET normalizados se representan contra la concentración del compuesto y los datos se ajustan a una ecuación de Hill de 4 parámetros para determinar los valores de $IC_{50}$.

[2549] **Ejemplo 503**: Ensayos de proliferación celular 3D para KRAS. Las potencias celulares de los compuestos se analizan mediante la evaluación de la inhibición de la proliferación en cultivos 3D de líneas celulares de páncreas humano homocigotas para KRAS G12D mutante (AsPC-1 y HPAC) en comparación con una línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano con KRAS natural (PC-9 y/o H1975). Las células se siembran en placas de ensayo negras de adherencia ultrabaja de fondo redondo de 384 pocillos en 50 µL de medio de cultivo celular (RPMI-1640 con 10 % de suero fetal bovino y L-glutamina 2 mM). Después de la incubación durante la noche a 37 °C y 5 % de $CO_2$, los compuestos solubilizados en DMSO se añaden como una serie de diluciones a los pocillos en un volumen total de 150 nl (0,3 % de DMSO final). Las células se incuban durante 7 días a 37 °C y 5 % de $CO_2$. La proliferación celular se cuantifica mediante la adición de 40 ul/pocillo de CellTiter-GloÒ 3D (Promega), y los contenidos de los pocillos se mezclan 20x a velocidad alta usando una estación de trabajo automatizada de manipulación de líquidos (Bravo con cabezal para 384 pocillos) y se centrifuga a 1500 rpm durante 2 minutos para eliminar las burbujas. Este reactivo en combinación con interrupción mecánica libera la ATP celular para promover actividad en un sistema de detección quimioluminiscente de enzimas/sustratos basado en luciferasa. Después de una incubación de 30 minutos en condiciones ambientales con agitación y unos 10 minutos adicionales sin agitación, se lee la luminiscencia en un lector de placas (por ejemplo, EnVision [PerkinElmer]). Los resultados se normalizan respecto al porcentaje de inhibición basado en las siguientes muestras de control: DMSO (0 % de inhibición) y 1 uM de estaurosporina (100 % de inhibición). Los resultados de luminiscencia normalizados se representan contra la concentración del compuesto y los datos se ajustan a una ecuación de Hill de 4 parámetros para determinar los valores de $IC_{50}$.

[2550] Tabla de potencias de compuestos ejemplares.

| **Cmpto. N.°** | **KRas(natural) GDP HTRF IC50** | **KRas (G12D) GDP HTRF IC50** | **Prolif PC9 3D ATP IC50** | **Prolif AsPC-1 3D ATP IC50** | **KRas HTRF IC50 [uM]** | **Prolif HPAC 3D ATP IC50 [uM]** | **Prolif H1975 3D ATP IC50 [uM]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,008120 | 0,000120 | 16,900000 | 0,226000 | NT | NT | NT |
| 2 | 0,922000 | 0,015200 | 4,680000 | 0,565000 | NT | NT | NT |
| 3 | 0,000517 | 0,000058 | 20,000000 | 0,006720 | 0,000757 | 0,0112000 | 0,2020 |
| 4 | 9,570000 | 0,899000 | 13,300000 | 9,750000 | NT | NT | NT |
| 5 | 0,002120 | 0,000060 | 9,050000 | 0,006280 | NT | 0,0070600 | 1,4000 |
| 6 | 0,000480 | 0,000074 | 4,210000 | 0,000561 | 0,000548 | 0,0002470 | 0,6920 |
| 7 | 0,000296 | 0,000059 | 10,200000 | 0,001920 | 0,000288 | 0,0013600 | 0,1300 |
| 8 | 0,146000 | 0,001780 | 3,920000 | 0,072000 | NT | 0,0873000 | 4,3100 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | 0,006510 | 0,000057 | 7,790000 | 0,019300 | NT | 0,0116000 | 2,0200 |
| 10 | 0,006460 | 0,000082 | 6,670000 | 0,004930 | 0,013300 | 0,0059600 | 2,2700 |
| 11 | 0,000380 | 0,000060 | 20,000000 | 0,002300 | NT | 0,0024100 | 0,1690 |
| 12 | 37,400000 | 0,379000 | 13,900000 | 16,600000 | NT | NT | NT |
| 13 | 1,540000 | 0,030700 | 3,530000 | 1,870000 | 1,770000 | NT | NT |
| 14 | 0,006580 | 0,000260 | 6,210000 | 0,005620 | NT | 0,0113000 | 2,5100 |
| 15 | 0,000448 | 0,000070 | 2,900000 | 0,001570 | NT | NT | NT |
| 16 | 0,000668 | 0,000138 | 20,000000 | 0,001300 | 0,000484 | 0,0007000 | 0,2550 |
| 17 | 0,000559 | 0,000133 | 7,910000 | 0,001710 | 0,001050 | 0,0006200 | 1,3400 |
| 18 | 7,850000 | 0,175000 | 7,910000 | 5,590000 | NT | 5,2200000 | 20,0000 |
| 19 | 0,001830 | 0,000080 | 8,800000 | 0,005050 | NT | 0,0033100 | 0,2170 |
| 20 | 0,006550 | 0,000120 | 8,680000 | 0,028700 | NT | 0,0077800 | 2,2200 |
| 21 | 3,890000 | 0,069900 | 7,700000 | 1,090000 | NT | 0,6980000 | 12,2000 |
| 21 | 1,400000 | 0,020300 | 8,130000 | 0,330000 | NT | NT | NT |
| 22 | 0,145000 | 0,002990 | 7,410000 | 0,060300 | NT | 0,1390000 | 20,0000 |
| 23 | 39,500000 | 0,725000 | 9,400000 | 14,000000 | NT | NT | NT |
| 23 | 94,500000 | 2,500000 | 20,000000 | 20,000000 | NT | NT | NT |
| 24 | 0,003280 | 0,000290 | 7,870000 | 0,004290 | NT | 0,0018900 | 6,7100 |
| 25 | 0,126000 | 0,002040 | 11,000000 | 0,464000 | NT | 0,0788000 | 10,7000 |
| 26 | 0,006010 | 0,000260 | 7,640000 | 0,005190 | NT | 0,0032400 | 1,5400 |
| 27 | 0,065200 | 0,000720 | 2,780000 | 0,032100 | NT | 0,0681000 | 2,3900 |
| 28 | 0,751000 | 0,009380 | 11,000000 | 0,363000 | NT | 0,2570000 | 20,0000 |
| 29 | 0,002930 | 0,000086 | 8,190000 | 0,004980 | NT | 0,0077600 | 6,1100 |
| 30 | 0,598000 | 0,019400 | 3,810000 | 0,166000 | NT | 0,1540000 | 2,8900 |
| 31 | 0,001550 | 0,000087 | 3,790000 | 0,001640 | 0,007110 | 0,0008080 | 0,4230 |
| 32 | 0,000579 | 0,000200 | 0,821000 | 0,003380 | NT | NT | NT |
| 33 | 0,007530 | 0,000230 | 3,920000 | 0,003720 | NT | 0,0012900 | 1,8500 |
| 34 | 0,002130 | 0,000235 | 6,950000 | 0,000692 | 0,004290 | 0,0005400 | 0,3400 |
| 35 | 0,015800 | 0,000570 | 9,170000 | 0,010600 | NT | 0,0074000 | 5,8700 |
| 36 | 0,046500 | 0,000980 | 6,110000 | 0,052400 | NT | 0,0314000 | 1,1300 |
| 38 | 0,697000 | 0,013900 | 7,380000 | 0,270000 | NT | 0,0961000 | 2,8300 |
| 39 | 0,076100 | 0,001780 | 20,000000 | 0,055800 | NT | 0,0358000 | 3,9700 |
| 40 | 0,086800 | 0,001300 | 15,700000 | 0,027700 | NT | 0,0360000 | 20,0000 |
| 41 | 0,296000 | 0,006350 | 20,000000 | 0,980000 | NT | NT | NT |
| 42 | 0,045200 | 0,000470 | 7,040000 | 0,122000 | NT | NT | NT |
| 43 | 0,016600 | 0,000598 | 20,000000 | 0,043400 | NT | 0,0168000 | 4,2900 |
| 44 | 0,059000 | 0,000680 | 20,000000 | 0,337000 | NT | NT | NT |
| 45 | 0,069400 | 0,000730 | 20,000000 | 0,112000 | NT | NT | NT |
| 45 | 0,319000 | 0,003160 | 20,000000 | 0,345000 | NT | NT | NT |
| 47 | 0,004430 | 0,000443 | 8,840000 | 0,003970 | NT | 0,0029500 | 1,5300 |
| 48 | 0,010500 | 0,000491 | 20,000000 | 0,008240 | 0,028500 | 0,0055200 | 5,7600 |
| 49 | 0,561000 | 0,808000 | 2,370000 | 20,000000 | NT | NT | NT |
| 49 | 0,331000 | 3,460000 | 4,240000 | 20,000000 | NT | NT | NT |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 0,001690 | 0,000240 | 4,910000 | 0,013000 | NT | 0,0258000 | 0,4550 |
| 51 | 0,005600 | 0,000300 | 19,500000 | 0,051200 | NT | 0,0730000 | 1,8200 |
| 52 | 194,00000 | 2,140000 | NT | NT | NT | NT | NT |
| 53 | 200,00000 | 22,20000 | NT | NT | NT | NT | NT |
| 54 | 1,980000 | 0,017800 | 20,000000 | 2,090000 | NT | 3,4200000 | 20,0000 |
| 55 | 200,00000 | 22,20000 | 12,800000 | 20,000000 | NT | NT | NT |
| 56 | 46,500000 | 0,942000 | 20,000000 | 5,740000 | NT | NT | NT |
| 57 | NT | 0,000160 | 3,110000 | 0,000361 | 0,000633 | 0,0025900 | 0,2510 |
| 59 | NT | 0,000310 | NT | NT | 0,051400 | 0,1170000 | 10,5000 |
| 60 | NT | 0,000180 | 16,500000 | 0,003480 | 0,004550 | 0,0025900 | 0,7200 |
| 61 | NT | 0,000210 | NT | 0,044500 | 0,030500 | 0,0213000 | 2,6100 |
| 62 | NT | 0,000083 | NT | 0,000300 | 0,000290 | 0,0002610 | 0,1110 |
| 63 | NT | 0,000150 | NT | NT | 0,021700 | 0,0824000 | 20,8000 |
| 64 | NT | 0,000120 | NT | 0,000900 | 0,000738 | 0,0004600 | 0,2350 |
| 65 | NT | 0,001720 | 7,530000 | 0,064300 | 0,377000 | 0,0196000 | 7,9600 |
| 66 | NT | 0,002290 | 4,780000 | 0,041400 | 0,274000 | 0,0276000 | 7,1500 |
| 67 | NT | 0,000170 | NT | NT | 0,007530 | 0,0027900 | 0,6390 |
| 68 | NT | 0,000070 | NT | NT | 0,000112 | 0,0002050 | 0,1460 |
| 69 | NT | 0,000310 | NT | 0,021300 | 0,040900 | 0,0064200 | 1,2800 |
| 70 | NT | 0,000710 | NT | 0,044100 | 0,169000 | 0,0110000 | 1,7000 |
| 71 | NT | 0,003510 | 20,000000 | 0,132000 | 0,313000 | NT | NT |
| 72 | NT | 0,000280 | NT | NT | 0,012900 | 0,0031600 | 1,0600 |
| 73 | NT | 0,002600 | NT | NT | 0,036300 | 0,0163000 | 4,0900 |
| 74 | NT | 0,000330 | NT | NT | 0,030800 | 0,0057000 | 2,0400 |
| 75 | NT | 0,000130 | NT | 0,005200 | 0,011800 | 0,0027700 | 0,7970 |
| 76 | NT | 0,000130 | 5,710000 | 0,014100 | 0,014300 | 0,0046200 | 0,2480 |
| 77 | NT | 0,000240 | NT | 0,011900 | 0,021100 | 0,0027900 | 0,3580 |
| 78 | NT | 0,867000 | 20,000000 | 15,900000 | 200,0000 | NT | NT |
| 79 | 0,954000 | 0,022700 | 20,000000 | 4,040000 | 1,530000 | NT | NT |
| 80 | 0,003390 | 0,000068 | 4,050000 | 0,005080 | 0,003480 | 0,0027600 | 0,9240 |
| 81 | NT | 0,000085 | 20,000000 | 0,014700 | 0,000448 | 0,0124000 | 4,7800 |
| 82 | NT | 0,360000 | NT | NT | 23,50000 | 20,000000 | 20,0000 |
| 83 | NT | 0,001150 | NT | NT | 0,123000 | 0,0237000 | 2,2300 |
| 84 | NT | 0,024900 | 20,000000 | 1,160000 | 4,310000 | NT | NT |
| 85 | NT | 0,003280 | 20,000000 | 0,975000 | 0,678000 | NT | NT |
| 86 | NT | 0,004670 | 8,750000 | 0,144000 | 0,248000 | 0,1260000 | 5,4300 |
| 87 | NT | 0,068900 | 20,000000 | 4,030000 | 16,10000 | 1,4000000 | 20,0000 |
| 88 | NT | 1,470000 | 20,000000 | 20,000000 | 1,620000 | NT | NT |
| 89 | NT | 0,912000 | NT | NT | 1,650000 | NT | NT |
| 90 | NT | 0,000470 | NT | 0,018900 | 0,071600 | 0,0073000 | 1,1400 |
| 91 | NT | 0,000182 | NT | 0,001300 | 0,005710 | 0,0012500 | 0,9530 |
| 92 | NT | 0,001010 | 8,130000 | 0,017300 | 0,148000 | 0,0126000 | 20,0000 |
| 92 | NT | 0,000760 | 11,200000 | 0,006040 | 0,034900 | 0,0031000 | 0,3830 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 93 | NT | 0,073400 | NT | NT | 14,40000 | 0,8360000 | 20,0000 |
| 94 | NT | 2,300000 | NT | NT | 200,0000 | 2,2300000 | 15,2000 |
| 95 | NT | 0,026600 | NT | 0,200000 | 3,570000 | 0,2470000 | 6,7000 |
| 96 | NT | 0,000433 | NT | 0,005800 | 0,075800 | 0,0036900 | 0,9820 |
| 97 | NT | 0,000370 | NT | 0,010100 | 0,043700 | 0,0032100 | 0,5730 |
| 98 | NT | 0,004250 | NT | NT | 0,553000 | 0,0262000 | 2,7500 |
| 99 | NT | 0,002090 | NT | NT | 0,506000 | 0,0400000 | 5,0600 |
| 100 | NT | 0,001490 | NT | NT | 0,495000 | 0,0218000 | 3,9700 |
| 101 | NT | 0,003190 | NT | NT | 0,906000 | 0,0415000 | 8,4900 |
| 103 | NT | 0,000860 | NT | NT | 0,224000 | 0,0092900 | 3,4600 |
| 104 | NT | 0,000050 | NT | 0,001400 | 0,000710 | 0,0006500 | 0,2210 |
| 105 | NT | 0,141000 | NT | NT | 9,700000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 106 | NT | 0,001890 | NT | NT | 0,210000 | 0,0314000 | 0,7700 |
| 106 | NT | 0,000180 | NT | 0,005400 | 0,031100 | 0,0041900 | 0,6220 |
| 107 | NT | 0,001390 | NT | NT | 0,167000 | 0,0435000 | 4,8700 |
| 108 | NT | 0,000325 | NT | NT | 0,037600 | 0,0028500 | 0,7720 |
| 110 | NT | 0,000150 | NT | NT | 0,007750 | 0,0025800 | 0,5870 |
| 111 | NT | 0,000310 | NT | NT | 0,108000 | 0,0141000 | 1,8400 |
| 112 | NT | 0,000480 | NT | 0,031600 | 0,062800 | 0,0075900 | 1,4700 |
| 113 | NT | 0,000310 | NT | NT | 0,065600 | 0,0029100 | 1,1700 |
| 114 | NT | 0,135000 | NT | NT | 36,70000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 115 | NT | 0,000390 | NT | NT | 0,034100 | 0,0157000 | 2,7100 |
| 116 | NT | 0,002410 | NT | NT | 0,213000 | 0,5130000 | 20,0000 |
| 117 | NT | 0,004840 | NT | NT | 0,638000 | 0,1480000 | 4,7400 |
| 118 | NT | 0,000090 | NT | 0,000600 | 0,001760 | 0,0004300 | 0,5190 |
| 119 (isómero 1) | NT | 0,004380 | NT | NT | 0,787000 | 0,0767000 | 3,1500 |
| 119 (isómero 2) | NT | 0,000370 | NT | NT | 0,075000 | 0,0079500 | 1,7000 |
| 120 | NT | 0,000240 | NT | NT | 0,044500 | 0,0106000 | 1,5300 |
| 121 (isómero 1) | NT | 0,000680 | NT | NT | 0,108000 | 0,0125000 | 1,3400 |
| 121 (isómero 2) | NT | 0,000270 | NT | 0,041000 | 0,049300 | 0,0175000 | 0,5330 |
| 122 | NT | 0,000110 | NT | NT | 0,003720 | 0,0018400 | 0,4870 |
| 123 | NT | 0,000700 | NT | NT | 0,181000 | 0,0630000 | 13,9000 |
| 124 | NT | 0,001740 | NT | NT | 0,619000 | 0,2930000 | 12,2000 |
| 125 | NT | 0,000230 | NT | 0,010200 | 0,014700 | 0,0021400 | 1,2200 |
| 126 (isómero 1) | NT | 0,000100 | NT | 0,000600 | 0,000420 | 0,0005100 | 0,7700 |
| 126 (isómero 2) | NT | 0,000090 | NT | NT | 0,008080 | 0,0051500 | 1,7700 |
| 126 | NT | 0,000090 | NT | NT | 0,006310 | 0,0032800 | 1,4300 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (isómero 3) | | | | | | | |
| 126 (isómero 4) | NT | 0,000370 | NT | NT | 0,090300 | 0,0249000 | 2,2500 |
| 127 (isómero 1) | NT | 0,000140 | NT | NT | 0,017900 | 0,0501000 | 6,0800 |
| 127 (isómero 2) | NT | 0,000190 | NT | NT | 0,037700 | 0,0575000 | 7,9700 |
| 128 | NT | 0,000480 | NT | NT | 0,156000 | 0,0515000 | 5,0600 |
| 129 | NT | 0,000180 | NT | 0,001000 | 0,003870 | 0,0011000 | 1,1500 |
| 130 (isómero 1) | NT | 0,002260 | NT | NT | 0,460000 | 0,0447000 | 2,8300 |
| 130 (isómero 2) | NT | 0,000920 | NT | NT | 0,174000 | 0,0158000 | 2,9000 |
| 131 (isómero 1) | NT | 0,013900 | NT | NT | 2,530000 | 1,4300000 | 20,0000 |
| 131 (isómero 2) | NT | 0,001310 | NT | NT | 0,293000 | 0,3420000 | 20,0000 |
| 131 (isómero 3) | NT | 0,002070 | NT | NT | 0,249000 | 0,0774000 | 8,8500 |
| 131 (isómero 4) | NT | 0,001140 | NT | NT | 0,195000 | 0,0900000 | 6,8100 |
| 132 | NT | 0,001470 | NT | NT | 0,291000 | 0,0704000 | 14,2000 |
| 133 (isómero 1) | NT | 0,000120 | NT | NT | 0,013600 | 0,0267000 | 2,6300 |
| 133 (isómero 2) | NT | 0,000150 | NT | NT | 0,014400 | 0,0224000 | 1,6000 |
| 133 (isómero 3) | NT | 0,000140 | NT | NT | 0,023300 | 0,0363000 | 0,6590 |
| 133 (isómero 4) | NT | 0,000080 | NT | NT | 0,002300 | 0,0141000 | 2,0800 |
| 134 (isómero 1) | NT | 0,000190 | NT | NT | 0,039400 | 0,0085900 | 2,5500 |
| 134 (isómero 2) | NT | 0,000190 | NT | NT | 0,038100 | 0,0074500 | 1,9400 |
| 135 | NT | 0,000710 | NT | NT | 0,143000 | 0,0956000 | 20,0000 |
| 136 | NT | 0,000380 | NT | 0,200000 | 0,090800 | 0,0675000 | 12,3000 |
| 137 (isómero 1) | NT | 0,002310 | NT | NT | 0,283000 | 0,1270000 | 20,0000 |
| 137 (isómero 2) | NT | 0,002340 | NT | NT | 0,454000 | 0,1930000 | 20,0000 |
| 138 | NT | 0,000420 | NT | NT | 0,115000 | 0,0151000 | 2,5500 |
| 139 | NT | 0,002410 | NT | NT | 0,780000 | 0,1180000 | 8,5700 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 140 | NT | 0,000140 | NT | 0,004400 | 0,018400 | 0,0025300 | 2,0600 |
| 141 | NT | 0,000260 | NT | NT | 0,085000 | 0,0069200 | 6,2400 |
| 142 | NT | 0,000200 | NT | NT | 0,033200 | 0,0054500 | 3,5600 |
| 143 (isómero 1) | NT | 0,000220 | NT | NT | 0,028100 | 0,0047200 | 0,9720 |
| 143 (isómero 2) | NT | 0,000260 | NT | 0,004100 | 0,033500 | 0,0035200 | 1,1300 |
| 143 (isómero 3) | NT | 0,000430 | NT | NT | 0,047300 | 0,0047700 | 1,0900 |
| 144 | NT | 0,000500 | NT | NT | 0,099500 | 0,0212000 | 7,5100 |
| 145 | NT | 0,000670 | NT | NT | 0,171000 | 0,0687000 | 5,1200 |
| 146 | NT | 0,000760 | NT | NT | 0,114000 | 1,7400000 | 20,0000 |
| | | | | | | | |
| 149 | NT | 0,018400 | NT | NT | 5,450000 | 0,1860000 | 20,0000 |
| 150 (isómero 1) | NT | 0,000180 | NT | NT | 0,027500 | 0,0137000 | 3,7700 |
| 150 (isómero 2) | NT | 0,000250 | NT | NT | 0,064500 | 0,0239000 | 2,8500 |
| 151 (isómero 1) | NT | 0,001840 | NT | NT | 0,398000 | 0,3230000 | 20,0000 |
| 151 (isómero 2) | NT | 0,000120 | NT | NT | 0,025500 | 0,0080400 | 1,6900 |
| 152 (isómero 1) | NT | 0,000100 | NT | NT | 0,015700 | 0,0174000 | 0,7870 |
| 152 (isómero 2) | NT | 0,003230 | NT | NT | 0,526000 | 0,2990000 | 6,3300 |
| 153 (isómero 1) | NT | 0,000370 | NT | NT | 0,090900 | 0,0190000 | 4,7400 |
| 153 (isómero 2) | NT | 0,000320 | NT | NT | 0,087600 | 0,0134000 | 4,1800 |
| 153 (isómero 3) | NT | 0,000550 | NT | NT | 0,125000 | 0,0329000 | 4,4900 |
| 154 | NT | 0,000470 | NT | NT | 0,118000 | 0,0205000 | 4,1000 |
| 155 | NT | 0,000220 | NT | NT | 0,031500 | 0,0088400 | 4,7500 |
| 156 | NT | NT | NT | 0,009400 | NT | 0,0029400 | 0,7760 |
| 157 | NT | 0,000550 | NT | NT | 0,045600 | 0,0128000 | 2,1400 |
| 158 | NT | 0,003390 | NT | NT | 0,121000 | 0,0099400 | 13,8000 |
| 159 (diast. 1) | NT | 0,000280 | NT | NT | 0,064000 | 0,0369000 | 4,3100 |
| 159 (diast. 2) | NT | 0,000230 | NT | NT | 0,048100 | 0,0238000 | 1,2400 |
| 159 (mezcla) | NT | 0,000230 | NT | NT | 0,045200 | 0,0179000 | 3,7400 |
| 160 (diast. 1) | NT | 0,000140 | NT | NT | 0,031300 | 0,0080700 | 1,0000 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 160 (diast. 2) | NT | 0,000120 | NT | NT | 0,022500 | 0,0069700 | 0,7550 |
| 161 | NT | 0,007610 | NT | NT | 1,330000 | 0,0689000 | 13,0000 |
| 162 | NT | 0,000130 | NT | 0,200000 | 0,041300 | 0,0487000 | 9,4500 |
| 163 | NT | 0,000110 | NT | NT | 0,019600 | 0,0102000 | 1,1400 |
| 164 | NT | 0,000150 | NT | NT | 0,030600 | 0,0438000 | 7,1100 |
| 165 a | NT | 0,000080 | NT | 0,000600 | 0,001140 | 0,0006300 | 0,3740 |
| 165 b | NT | 0,000100 | NT | 0,000849 | 0,001430 | 0,0006600 | 0,4990 |
| 165 c | NT | 0,000090 | NT | 0,001100 | 0,002190 | 0,0010900 | 0,4810 |
| 166 a | NT | 0,000100 | NT | NT | 0,003680 | 0,0014400 | 1,2700 |
| 166 b | NT | 0,000150 | NT | NT | 0,005380 | 0,0014900 | 0,4020 |
| 167 a | NT | 0,000170 | NT | NT | 0,013600 | 0,0015800 | 1,1400 |
| 167 b | NT | 0,000190 | NT | NT | 0,013800 | 0,0018200 | 1,0600 |
| 168 | NT | 0,000120 | NT | 0,000700 | 0,001680 | 0,0004720 | 0,6560 |
| 169 | NT | 0,000100 | NT | NT | 0,002310 | 0,0009200 | 0,4540 |
| 170 | NT | 0,000090 | NT | 0,000800 | 0,002160 | 0,0009200 | 0,5060 |
| 171 | NT | 0,000253 | NT | NT | 0,013700 | 0,0013300 | 0,9040 |
| 172 | NT | 0,000240 | NT | NT | 0,011100 | 0,0017200 | 0,8640 |
| 173 | NT | 0,000080 | NT | NT | 0,005950 | 0,0013300 | 0,9170 |
| 174 | NT | 0,003390 | NT | 0,001300 | 0,003040 | 0,0038600 | 0,2270 |
| 175 | NT | 0,003390 | NT | NT | 0,108000 | 0,0196000 | 2,3400 |
| 176 | NT | 0,002800 | NT | 0,200000 | 0,809000 | 0,1680000 | 15,2000 |
| 177 | NT | 0,126000 | NT | NT | 11,70000 | 4,4500000 | 20,0000 |
| 178 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,1330000 | 9,2800 |
| 179 | NT | 0,006640 | NT | NT | 0,659000 | 0,2940000 | 8,4100 |
| 180 | NT | 0,017400 | NT | NT | 2,740000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 181 (isómero 1) | NT | 0,159000 | NT | NT | 10,90000 | 2,0000000 | 12,3000 |
| 181 (isómero 2) | NT | 0,050400 | NT | NT | 3,030000 | 0,9030000 | 7,2600 |
| 182 | NT | 0,000269 | NT | 0,008300 | 0,033900 | 0,0041200 | 1,9100 |
| 183 | NT | 0,000210 | NT | 0,004200 | 0,004460 | 0,0023200 | 0,8520 |
| 184 | NT | 0,001980 | NT | NT | 0,393000 | 0,1470000 | 20,0000 |
| 185 | NT | 0,001100 | NT | NT | 0,107000 | 0,0320000 | 4,9300 |
| 186 | NT | 0,000100 | NT | 0,008900 | 0,005610 | 0,0025800 | 1,0900 |
| 187 | NT | 0,000510 | NT | NT | 0,163000 | 0,0348000 | 18,9000 |
| 188 | NT | 0,001260 | NT | NT | 0,225000 | 0,0660000 | 10,1000 |
| 189 | NT | 0,002310 | NT | NT | 0,252000 | 0,0954000 | 20,0000 |
| 190 | NT | 0,000110 | NT | 0,012600 | 0,010100 | 0,0022000 | 1,5600 |
| 191 | NT | 0,000460 | NT | NT | 0,091100 | 0,0296000 | 1,4100 |
| 192 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0071700 | 1,2800 |
| 193 | NT | 32,80000 | NT | NT | 128,0000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 194 | NT | 0,000420 | NT | 0,002700 | 0,028900 | 0,0049900 | 0,9190 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 195 | NT | 0,000440 | NT | NT | 0,108000 | 0,0221000 | 1,3400 |
| 196 | NT | 0,248000 | NT | NT | 20,10000 | 20,000000 | 20,0000 |
| 197 | NT | 0,000460 | NT | NT | 0,059800 | 0,0097900 | 0,4680 |
| 198 | NT | 0,000620 | NT | NT | 0,085800 | 0,0130000 | 3,7200 |
| 199 | NT | 0,000170 | NT | 0,004060 | 0,009630 | 0,0009800 | 1,0500 |
| 200 | NT | 0,000100 | NT | NT | 0,006700 | 0,0068300 | 0,5930 |
| 201 | NT | 0,009190 | NT | NT | 1,620000 | 0,4070000 | 10,6000 |
| 202 | NT | 0,001980 | NT | NT | 0,214000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 203 | NT | 0,026800 | NT | NT | 1,590000 | 0,5200000 | 20,0000 |
| 204 | NT | 0,000385 | NT | NT | 0,069100 | 0,0189000 | 1,4200 |
| 205 | NT | 0,003390 | NT | NT | 0,008610 | 0,0033500 | 1,1300 |
| 206 | NT | 0,000170 | NT | 0,003600 | 0,024200 | 0,0031600 | 2,8400 |
| 207 | NT | 0,000360 | NT | NT | 0,043100 | 0,0023600 | 1,4200 |
| 208 | NT | 0,000310 | NT | NT | 0,024700 | 0,0048900 | 3,6300 |
| 209 | NT | 0,000240 | NT | NT | 0,018500 | 0,0034700 | 0,2820 |
| 210 | NT | NT | NT | 0,003600 | NT | 0,0018100 | 0,8680 |
| 211 | NT | 0,000210 | NT | NT | 0,017800 | 0,0014500 | 1,1500 |
| 212 | NT | 0,000560 | NT | NT | 0,039100 | 0,0016400 | 0,3890 |
| 213 | NT | 0,000310 | NT | NT | 0,013600 | 0,0012500 | 0,2950 |
| 214 | NT | 0,000420 | NT | 0,025400 | 0,055700 | 0,0080400 | 7,0300 |
| 215 | NT | 0,000210 | NT | 0,007800 | 0,007100 | 0,0025000 | 0,8310 |
| 216 | NT | NT | NT | 0,000600 | NT | 0,0008930 | 0,1610 |
| 217 | NT | 0,003390 | NT | NT | 0,242000 | 0,0388000 | 12,6000 |
| 218 | NT | 0,000290 | NT | NT | 0,014100 | 0,0013600 | 0,3840 |
| 219 | NT | 0,000460 | NT | NT | 0,047300 | 0,0036700 | 8,2800 |
| 220 | NT | 0,000920 | NT | NT | 0,149000 | 0,0118000 | 20,0000 |
| 221 | NT | 0,000390 | NT | 0,001200 | 0,009950 | 0,0014500 | 0,4980 |
| 222 | NT | 0,003390 | NT | NT | 0,045700 | 0,0057600 | 1,4800 |
| 223 | NT | 0,003390 | NT | NT | 0,051300 | 0,0064600 | 1,2300 |
| 224 | NT | 0,000180 | NT | 0,003500 | 0,012000 | 0,0027200 | 0,7110 |
| 225 | NT | 0,000250 | NT | 0,002900 | 0,004200 | 0,0011900 | 0,5610 |
| 226 | NT | 0,000400 | NT | 0,001200 | 0,008110 | 0,0008600 | 0,5680 |
| 227 | NT | 0,000210 | NT | NT | 0,000938 | 0,0005160 | 0,6790 |
| 228 | NT | 0,370000 | NT | NT | 4,880000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 229 | NT | 0,000360 | NT | NT | 0,012000 | 0,0018200 | 0,6390 |
| 230 | NT | 0,001130 | NT | NT | 0,213000 | 0,0284000 | 5,8400 |
| 231 | NT | 0,004600 | NT | NT | 1,240000 | 0,0398000 | 13,2000 |
| 232 | NT | 0,002860 | NT | NT | 0,277000 | 0,0770000 | 10,5000 |
| 233 | NT | NT | NT | NT | NT | 2,0000000 | 5,4000 |
| 234 (isómero 1) | NT | 1,330000 | NT | NT | 23,30000 | 2,0000000 | 8,5700 |
| 234 (isómero 2) | NT | 0,209000 | NT | NT | 0,513000 | 2,0000000 | 9,7500 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 234 (isómero 3) | NT | 4,810000 | NT | NT | 4,570000 | 2,0000000 | 16,6000 |
| 234 (isómero 4) | NT | 0,589000 | NT | NT | 0,510000 | 2,0000000 | 8,5000 |
| 235 (isómero 1) | NT | 0,065800 | NT | NT | 0,143000 | 2,4200000 | 4,3400 |
| 235 (isómero 2) | NT | 0,000480 | NT | NT | 0,002630 | 0,1360000 | 0,2620 |
| 236 | NT | 0,068000 | NT | NT | 0,830000 | 2,0000000 | 14,5000 |
| 237 (isómero 1) | NT | 1,910000 | NT | NT | 1,020000 | NT | NT |
| 237 (isómero 2) | NT | 0,000150 | NT | 0,200000 | 0,000350 | 0,0036300 | 1,0400 |
| 238 (isómero 1) | NT | 7,700000 | NT | NT | 3,810000 | 2,0000000 | 13,5000 |
| 238 (isómero 2) | NT | 13,00000 | NT | NT | 4,800000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 239 | NT | 0,000580 | NT | NT | 0,000940 | 0,0334000 | 0,5690 |
| 240 (atrop. 1) | NT | 0,044900 | NT | NT | 1,080000 | 0,5940000 | 6,4800 |
| 240 (atrop. 2) | NT | 0,000140 | NT | 0,001500 | 0,015100 | 0,0018800 | 1,0600 |
| 241 | NT | 0,000130 | NT | NT | 0,015400 | 0,0162000 | 1,2000 |
| 242 | NT | 0,000330 | NT | 0,007800 | 0,005290 | 0,0051100 | 1,0400 |
| 243 | NT | 0,581000 | NT | NT | 3,960000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 244 | NT | 0,000520 | NT | NT | 0,011900 | 0,0061400 | 0,2580 |
| 245 | NT | 0,000249 | NT | 0,003600 | 0,007440 | 0,0041300 | 0,7390 |
| 246 | NT | 0,311000 | NT | NT | 1,200000 | 2,0000000 | 20,0000 |
| 247 | NT | 0,000210 | NT | 0,001000 | 0,000959 | 0,0016400 | 0,6430 |
| 248 | NT | 0,001100 | NT | 0,027900 | 0,000522 | 0,0125000 | 0,2440 |
| 249 | NT | 0,000220 | NT | 0,001100 | 0,001370 | 0,0013700 | 0,4170 |
| 250 | NT | 0,000390 | NT | NT | 0,013600 | 0,0169000 | 0,9940 |
| 251 | NT | 0,000160 | NT | 0,001900 | 0,001050 | 0,0023000 | 0,2340 |
| 252 (isómero 1) | NT | 0,001170 | NT | NT | 0,025000 | 0,0204000 | 7,7100 |
| 252 (isómero 2) | NT | 0,005890 | NT | NT | 0,159000 | 0,1190000 | 20,0000 |
| 253 | NT | 0,001030 | NT | 0,064600 | 0,037100 | 0,0198000 | 5,0800 |
| 254 | NT | 0,000490 | NT | 0,002500 | 0,001250 | 0,0018600 | 0,1390 |
| 255 a | NT | 0,000410 | NT | 0,006600 | 0,001390 | 0,0016600 | 0,1200 |
| 255 b | NT | 0,000270 | NT | 0,004700 | 0,001170 | 0,0042100 | 0,3080 |
| 256 | NT | 0,000820 | NT | NT | 0,017000 | 0,0139000 | 0,0934 |
| 257 | NT | 0,000890 | NT | 0,008000 | 0,008410 | 0,0083700 | 5,0200 |
| 258 | NT | 0,000090 | NT | 0,008100 | 0,014900 | 0,0050000 | 1,5600 |

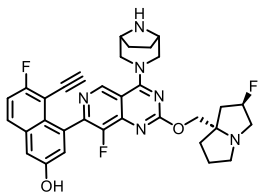
| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (isómero 1) | | | | | | | |
| 258 (isómero 2) | NT | 0,000070 | NT | 0,006900 | 0,011000 | 0,0026800 | 1,5500 |
| 259 | NT | 0,000160 | NT | NT | 0,009710 | 0,0123000 | 1,9700 |
| 260 | NT | 0,000280 | NT | NT | 0,026200 | 0,0415000 | 3,2500 |
| 261 | NT | 0,002760 | NT | NT | 0,097100 | 0,1070000 | 6,1000 |
| 262 (isómero 1) | NT | 0,031900 | NT | NT | 0,668000 | 0,4750000 | 20,0000 |
| 262 (isómero 2) | NT | 0,007020 | NT | NT | 0,186000 | 0,1230000 | 20,0000 |
| 262 (isómero 3) | NT | 0,041100 | NT | NT | 1,080000 | 0,9710000 | 20,0000 |
| 262 (isómero 4) | NT | 0,001140 | NT | NT | 0,035100 | 0,0434000 | 4,3800 |
| 263 (diast. 1) | NT | 0,000260 | NT | 0,007100 | 0,005490 | 0,0061400 | 0,7890 |
| 263 (diast. 2) | NT | 0,000530 | NT | NT | 0,015400 | 0,0154000 | 0,3360 |
| 264 | NT | 0,000330 | NT | NT | 0,019200 | 0,0055600 | 11,0000 |
| 265 | NT | 0,000280 | NT | NT | 0,014100 | 0,0022400 | 6,2400 |
| 266 | NT | 0,003050 | NT | NT | 1,100000 | NT | NT |
| 267 | NT | 0,002980 | NT | NT | 0,609000 | NT | NT |
| 268 | NT | 0,000290 | NT | NT | 0,011900 | 0,0021700 | 1,7000 |
| 269 | NT | 0,000420 | NT | NT | 0,105000 | NT | NT |
| 270 | NT | 0,000260 | NT | NT | 0,010700 | 0,0025200 | 2,4800 |
| 271 | NT | 0,000510 | NT | NT | 0,056400 | 0,0044900 | 10,9000 |
| 272 | NT | 0,000380 | NT | NT | 0,024400 | 0,0045800 | 5,4800 |
| 273 | NT | 0,000290 | NT | NT | 0,017100 | 0,0065300 | 3,1900 |
| 274 | NT | 0,000340 | NT | NT | 0,025700 | 0,0075500 | 1,0700 |
| 275 | NT | 0,000480 | NT | NT | 0,023300 | 0,0032900 | 5,1800 |
| 276 | NT | 0,000260 | NT | NT | 0,008910 | 0,0018200 | 1,6200 |
| 277 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0020900 | 0,9740 |
| 278 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 279 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0020200 | 1,2700 |
| 280 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0017700 | 1,3400 |
| 281 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0086000 | 2,4300 |
| 282 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0039600 | 2,4500 |
| 283 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0015800 | 0,5770 |
| 284 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0012300 | 0,4900 |
| 285 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0030500 | 0,6080 |
| 286 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| 287 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0057200 | 1,3800 |
| 288 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0188000 | 9,8100 |
| 289 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0031500 | 0,5730 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 290 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0025300 | 2,7800 |
| 291 | NT | NT | NT | NT | NT | 0,0040900 | 12,2000 |

NT = no sometido a prueba

[2551] **Ejemplo 504**: Perfil farmacocinético.

[2552] La farmacocinética del compuesto **6** se evaluó después de un único bolo intravenoso (IV) de solución a dosis de 0,5 – 1 mg/kg y administración oral (PO) de solución a dosis de 5 – 30 mg/kg en ratones CD-1 hembras o ratas Sprague Dawley machos usando un diseño de estudio en paralelo. Las muestras de sangre para el grupo de dosis IV en ratones se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3 y 8 horas después de la dosis, y las muestras de plasma para el mismo grupo se recogieron 8 horas después de la dosis. Las muestras de sangre para el grupo de dosis PO en ratones se recogieron 0,25, 0,5, 1, 3, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre y plasma para el grupo de dosis IV en ratas se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre y plasma para los grupos de dosis PO en ratas se recogieron 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. El vehículo usado para los grupos de dosis IV fue 10 % de DMSO, 35 % de PEG400, 55 % de agua y para los grupos PO fue 80 % de PEG400/20 % de EtOH. Las concentraciones en plasma y sangre se cuantificaron en Wuxi Inc. usando un procedimiento LC/MS/MS no validado. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQ) son 0,0079 µM para los ensayos en sangre y 0,0016 µM para los ensayos en plasma. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante procedimientos no compartimentales como se describe en Gibaldi y Perrier (Gibaldi y Perrier, 1982) usando Phoenix® WinNonlin® versión 8.3.4 (Certara L.P.). Después de la administración PO, se determinó el porcentaje de biodisponibilidad (% F) para cada animal mediante la división del área normalizada respecto a la dosis bajo la curva de concentración en plasma y sangre en el tiempo, extrapolada al infinito (AUCinf) obtenida después de cada dosis PO por el AUCinf normalizada respecto a la dosis media de los animales que recibieron dosis mediante inyecciones IV. Todos los parámetros PK se presentan como media ± desviación estándar (SD).

[2553] La farmacocinética del **Compuesto comparativo**  se evaluó después de un único bolo intravenoso (IV) de solución a una dosis de 1 mg/kg y administración oral (PO) de solución a dosis de 5 – 30 mg/kg en ratones CD-1

hembras o ratas Sprague Dawley machos usando un diseño de estudio en paralelo. Las muestras de sangre para el grupo de dosis IV en ratones se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3 y 8 horas después de la dosis, y las muestras de plasma para el mismo grupo se recogieron 8 horas después de la dosis. Las muestras de sangre para el grupo de dosis PO en ratones se recogieron 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre y plasma para el grupo de dosis IV en ratas se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre y plasma para el grupo de dosis PO en ratas se recogieron 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. Para el grupo IV en ratas, se recogió orina de cada animal de 0 – 8 y 8 – 24 horas después de la dosis. El vehículo usado para los grupos de dosis IV fue 10 % de DMSO, 35 % de PEG400, 55 % de agua y para los grupos PO fue 80 % de PEG400/20 % de EtOH. Las concentraciones en plasma y sangre se cuantificaron en Wuxi Inc. usando un procedimiento LC/MS/MS no validado. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQ) son 0,0085 µM para ensayos en sangre, 0,0017 µM para ensayos en plasma (grupo IV en ratones y grupo PO en ratas), 0,0051 µM para ensayos en plasma (grupo IV en ratas) y 0,017 µM para ensayo en orina. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante procedimientos no compartimentales como se describe en Gibaldi y Perrier (Gibaldi y Perrier, 1982) usando Phoenix® WinNonlin® versión 8.3.4 (Certara L.P.). Después de la administración PO, se determinó el porcentaje de biodisponibilidad (% F) para cada animal mediante la división del área normalizada respecto a la dosis bajo la curva de concentración en plasma y sangre en el tiempo, extrapolada al infinito (AUCinf) obtenida después de cada dosis PO por el AUCinf normalizada respecto a la dosis media de los animales que recibieron dosis mediante inyecciones IV. Todos los parámetros PK se presentan como media ± desviación estándar (SD).

[2554] La farmacocinética del compuesto **81** se evaluó después de un único bolo intravenoso (IV) de solución a una dosis de 0,5 mg/kg y administración oral (PO) de solución a una dosis de 5 mg/kg en ratones CD-1 hembras usando un diseño de estudio en paralelo. Las muestras de sangre para el grupo de dosis IV se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3 y 8 horas después de la dosis, y las muestras de plasma para el mismo grupo se recogieron 8 horas después de la dosis. Las muestras de sangre para el grupo de dosis PO se recogieron 0,25, 0,5, 1, 3, 8 y 24 horas después de la dosis. El vehículo usado para los grupos de dosis IV fue 10 % de DMSO, 35 % de PEG400, 55 % de agua y para los grupos PO fue 80 % de PEG400/20 % de EtOH.

Las concentraciones en plasma y sangre se cuantificaron en Wuxi Inc. usando un procedimiento LC/MS/MS no validado. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQ) son 0,0081 µM para los ensayos en sangre y 0,0049 µM para los ensayos en plasma. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante procedimientos no compartimentales como se describe en Gibaldi y Perrier (Gibaldi y Perrier, 1982) usando Phoenix® WinNonlin® versión 8.3.4 (Certara L.P.). Después de la administración PO, se determinó el porcentaje de biodisponibilidad (% F) para cada animal mediante la división del área normalizada respecto a la dosis bajo la curva de concentración en sangre en el tiempo, extrapolada al infinito (AUCinf) obtenida después de cada dosis PO por el AUCinf normalizada respecto a la dosis media de los animales que recibieron dosis mediante inyecciones IV. Todos los parámetros PK se presentan como media ± desviación estándar (SD).

[2555] La farmacocinética del compuesto **7** se evaluó después de un único bolo intravenoso (IV) de solución a dosis de 0,5 – 1 mg/kg y administración oral (PO) de solución a dosis de 5 – 30 mg/kg en ratones CD-1 hembras o ratas Sprague Dawley machos usando un diseño de estudio en paralelo. Las muestras de sangre para el grupo de dosis IV en ratones se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3 y 8 horas después de la dosis, y las muestras de plasma para el mismo grupo se recogieron 8 horas después de la dosis. Las muestras de sangre para el grupo de dosis PO en ratones se recogieron 0,25, 0,5, 1, 3, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre y plasma para el grupo de dosis IV en ratas se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre y plasma para el grupo de dosis PO en ratas se recogieron 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. El vehículo usado para los grupos de dosis IV fue 10 % de DMSO, 35 % de PEG400, 55 % de agua y para los grupos PO fue 80 % de PEG400/20 % de EtOH. Las concentraciones en plasma y sangre se cuantificaron en Wuxi Inc. usando un procedimiento LC/MS/MS no validado. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQ) son 0,0079 µM para los ensayos en sangre y 0,0016 µM para los ensayos en plasma. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante procedimientos no compartimentales como se describe en Gibaldi y Perrier (Gibaldi y Perrier, 1982) usando Phoenix® WinNonlin® versión 8.3.4 (Certara L.P.). Después de la administración PO, se determinó el porcentaje de biodisponibilidad (% F) para cada animal mediante la división del área normalizada respecto a la dosis bajo la curva de concentración en plasma y sangre en el tiempo, extrapolada al infinito (AUCinf) obtenida después de cada dosis PO por el AUCinf normalizada respecto a la dosis

media de los animales que recibieron dosis mediante inyecciones IV. Todos los parámetros PK se presentan como media ± desviación estándar (SD).

[2556] La farmacocinética del compuesto **194** se evaluó después de un único bolo intravenoso (IV) de solución a una dosis de 0,5 mg/kg y administración oral (PO) de solución a dosis de 5 – 30 mg/kg en ratones CD-1 hembras o ratas Sprague Dawley machos usando un diseño de estudio en paralelo. Las muestras de sangre para el grupo de dosis IV en ratones se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3 y 8 horas después de la dosis, y las muestras de plasma para el mismo grupo se recogieron 8 horas después de la dosis. Las muestras de sangre para el grupo de dosis PO en ratones se recogieron 0,25, 0,5, 1, 3, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre y plasma para los grupos de dosis IV y PO en ratas se recogieron 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. El vehículo usado para los grupos de dosis IV fue 10 % de DMSO, 35 % de PEG400, 55 % de agua y para los grupos PO fue 80 % de PEG400/20 % de EtOH. Las concentraciones en plasma y sangre se cuantificaron en Pharmaron Inc. usando un procedimiento LC/MS/MS no validado. Los límites inferiores de cuantificación (LLOQ) son 0,0078 µM en ratones y 0,0039 µM en ratas para ensayos en sangre, y 0,0016 µM en ratones y 0,00078 µM en ratas para ensayos en plasma. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante procedimientos no compartimentales como se describe en Gibaldi y Perrier (Gibaldi y Perrier, 1982) usando Phoenix® WinNonlin® versión 8.3.4 (Certara L.P.). Después de la administración PO, se determinó el porcentaje de biodisponibilidad (% F) para cada animal mediante la división del área normalizada respecto a la dosis bajo la curva de concentración en plasma y sangre en el tiempo, extrapolada al infinito (AUCinf) obtenida después de cada dosis PO por el AUCinf normalizada respecto a la dosis media de los animales que recibieron dosis mediante inyecciones IV. Todos los parámetros PK se presentan como media ± desviación estándar (SD).

[2557] La farmacocinética de los compuestos 6, 7, 81 y 194, y el compuesto comparativo se proporcionan en la figura 1.