

INHIBIDOR DE PAN-KRAS Y USO DEL MISMO EN MEDICINAS

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO

5 La presente solicitud se refiere al campo de la tecnología médica, específicamente a un compuesto representado por la fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, un compuesto deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como a un método de preparación del mismo, a una composición farmacéutica del mismo y al uso del mismo como medicamento para tratar el cáncer.

ANTECEDENTES

Actualmente, la investigación y el desarrollo de fármacos dirigidos a las mutaciones de KRAS constituyen uno de los principales focos de investigación de nuevos fármacos. El gen KRAS es el oncogén que muta con mayor frecuencia en los cánceres humanos. De acuerdo con las estadísticas, las mutaciones del gen KRAS se encuentran en casi el
15 90 % de los cánceres de páncreas, del 30-40 % de los cánceres de colon y en más del 30 % de los adenocarcinomas de pulmón. Sin embargo, debido a la ausencia de un compartimento adecuado para la unión de inhibidores de moléculas pequeñas en la superficie de la proteína KRAS, el desarrollo de fármacos de molécula pequeña dirigidos a KRAS no experimentó avances significativos durante 40 años. No fue hasta hace
20 poco, gracias a los incansables esfuerzos de los investigadores, que se lanzaron los inhibidores de KRAS G12C.

Tras el descubrimiento de los inhibidores de KRAS G12C, los científicos han centrado su atención en otros mutantes de KRAS y en el desarrollo de terapias dirigidas a pan-KRAS capaces de dirigirse a múltiples, o incluso sobre todos, los mutantes de
25 KRAS. Las terapias dirigidas a pan-KRAS tienen el potencial de tratar a una amplia población de pacientes, incluyendo cánceres que albergan las mutaciones de KRAS G12D, G12V, G13D, G12R, G12A, G12S, así como amplificación de KRAS de tipo natural, y cánceres que han desarrollado resistencia a los inhibidores de KRAS G12C.

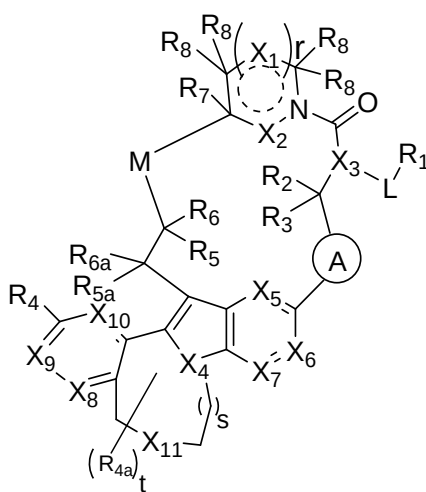
Dada la importancia de la activación aberrante de KRAS en la progresión del
30 cáncer y la prevalencia de mutaciones del gen KRAS en cánceres humanos, sigue existiendo la importante necesidad clínica no satisfecha del desarrollo de inhibidores de

pan-KRAS seguros y eficaces.

SUMARIO

Un objeto de la presente solicitud es proporcionar un inhibidor de pan-KRAS seguro y eficaz, en particular, un inhibidor para su uso en el tratamiento de tumores, tales como
 5 cáncer de intestino, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, cáncer gástrico y similares.

La presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, un compuesto deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde,

○ representa que un enlace en un anillo es un enlace sencillo o un doble enlace;
 cada X₁ es igual o diferente, y cada X₁ se selecciona independientemente del grupo

15 que consiste en CR₁₀, CR₁₀R₁₀, N, NR₁₀, O, S y S(O)₁₋₂;

X₂ se selecciona del grupo que consiste en O, S, S(O)₁₋₂, N y NR₁₀;

X₃ se selecciona del grupo que consiste en N y CR₁₀;

X₄ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₀ y N;

X₅ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₁ y N;

20 X₆ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₂ y N;

X₇ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₃ y N;

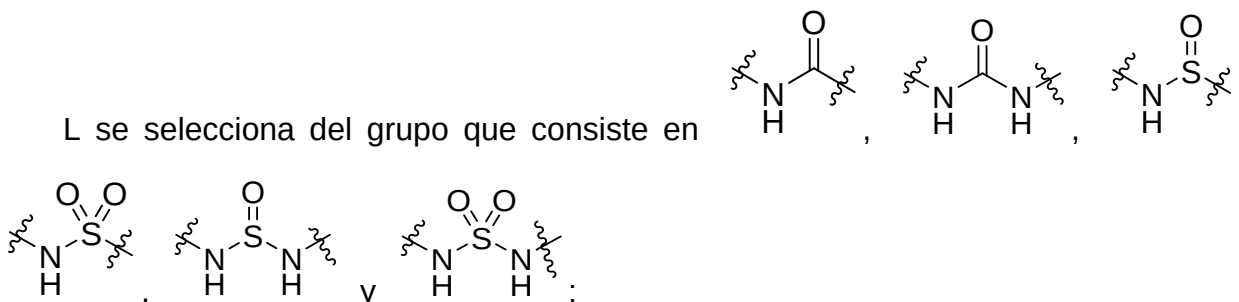
X₈ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₄ y N;

X₉ se selecciona del grupo que consiste en CR₁₅ y N;

X_{10} se selecciona del grupo que consiste en CR_{16} y N;

X_{11} se selecciona del grupo que consiste en $C(R_{17})_2$, O y NR_{17} ;

L se selecciona del grupo que consiste en



- 5 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{5-14} , heterociclilo de 5 a 14 miembros, arilo C_{6-18} y heteroarilo de 5 a 18 miembros; en donde el cicloalquilo C_{5-14} , heterociclilo de 5 a 14 miembros, arilo C_{6-18} o heteroarilo de 5 a 18 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a ; o dos R_a en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

- R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , amino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$, -alquilen C_{0-3} -alqueno C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -alquino C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros, -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-18} y -alquilen C_{0-3} -heteroarilo de 5 a 18 miembros; en donde el hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$, -alquilen C_{0-3} -alqueno C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -alquino C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros, -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-18} o -alquilen C_{0-3} -heteroarilo de 5 a 18 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a , o dos R_a en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

- 25 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, amino, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil $C_{3-14}-O-$, heterociclil de 3 a 14 miembros- $O-$, haloalquilo C_{1-6} ,

haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo y hidroxialquilo C_{1-6} ; o,

R_2 y R_3 , junto con el átomo al que están unidos, forman carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ; o dos R_b en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , amino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$, -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros, -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-18} y -alquilen C_{0-3} -heteroarilo de 5 a 18 miembros; en donde el hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$, -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros, -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-18} o -alquilen C_{0-3} -heteroarilo de 5 a 18 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a ; o dos R_a en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

R_{4a} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, amino, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil $C_{3-14}-O-$, heterociclil de 3 a 14 miembros- $O-$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo y hidroxialquilo C_{1-6} ; en donde el amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquil $C_{3-14}-O-$, heterociclil de 3 a 14 miembros- $O-$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a ; o dos R_a en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ; o,

dos R_{4a} , junto con el átomo al que están unidos, forman carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₄-O-, heterociclil de 3 a 14 miembros-O-, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo y hidroxialquilo C₁₋₆;

5 R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y arilo C₆₋₁₀; en donde el hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 14 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a; o,

10 R₅ y R₆, junto con el átomo al que están unidos, forman carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 14 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a;

R_{5a} y R_{6a} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₄-O-, heterociclil de 3 a 14 miembros-O-, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo y hidroxialquilo C₁₋₆; o,

R_{5a} y R_{6a}, junto con el átomo al que están unidos, forman carbonilo, cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b;

20 R₇ se selecciona del grupo que consiste en ausente, H, halógeno, ciano, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₄-O-, heterociclil de 3 a 14 miembros-O-, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 3 a 14 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en ausente, H, halógeno, ciano, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₁₄-O-, heterociclil de 3 a 14 miembros-O-, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo y hidroxialquilo C₁₋₆; o,

R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b; o,

30 dos R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C₃₋₈ o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b;

M se selecciona del grupo que consiste en alquileo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquinileno C_{2-6} , heteroalquileo C_{1-6} , $-C(O)O-CH(R_9)-$, $-C(O)NH-CH(R_9)-$ y heteroarileno de 5 a 8 miembros; R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

cuando M es $-C(O)O-CH(R_9)-$ o $-C(O)NH-CH(R_9)-$, $CH(R_9)$ en los mismos está
5 unido a $-C(R_5R_6)-$; o,

R_6 y R_9 , junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 14 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi
10 C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 3 a 8 miembros y haloalquilo C_{1-6} ;
o,

R_{10} y R_8 , junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o
heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8
miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ; o,

15 dos R_{10} , junto con el átomo al que están unidos, forman carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} o
heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8
miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} se seleccionan cada uno independientemente del
grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y haloalquilo
20 C_{1-6} ; o,

dos R_{17} , junto con el átomo al que están unidos, forman carbonilo, cicloalquilo C_{3-8} o
heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8
miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ; o,

R_{13} y R_{4a} , junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o
25 heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8
miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ; o,

R_{16} y R_{5a} , junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o
heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8
miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ; o,

30 R_{17} y R_{4a} , junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o
heterociclilo de 3 a 8 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8

miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ; o,

dos cualesquiera de R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_4 y R_{4a} , junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en ausente, H, hidroxilo, oxo, amino, imino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -alquilen $C_{0-3}-OR_b$, -alquilen $C_{0-3}-SR_b$, -alquilen $C_{0-3}-N(R_b)_2$, -alquilen $C_{0-3}-S(O)_{1-2}R_b$, -alquilen $C_{0-3}-S(R_b)_5$, $=C(R_b)_2$, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros), -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-18} y -alquilen C_{0-3} -(heteroarilo de 5 a 18 miembros); en donde el amino, imino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -, -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros), -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-18} o -alquilen C_{0-3} -(heteroarilo de 5 a 18 miembros) está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b ;

cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalcoxi C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde el amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalcoxi C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido además por uno o más H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, -NHalquilo C_{1-3} o -N(alquilo C_{1-3})₂;

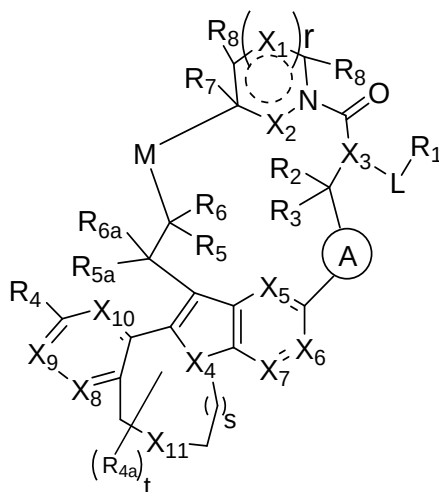
cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 3 a 8 miembros y haloalquilo C_{1-6} ;

r es de 1 a 3; preferentemente 1, 2 o 3;

s es de 1 a 3, preferentemente 1, 2 o 3; y

t es de 0 a 4, preferentemente 0, 1, 2, 3 o 4, más preferentemente de 0 a 3.

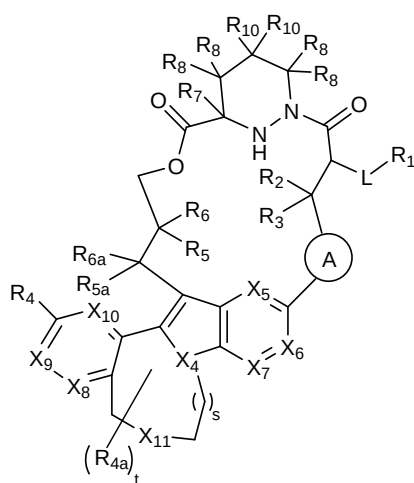
En algunas realizaciones, la fórmula (I) es la fórmula (I-1):



(I-1)

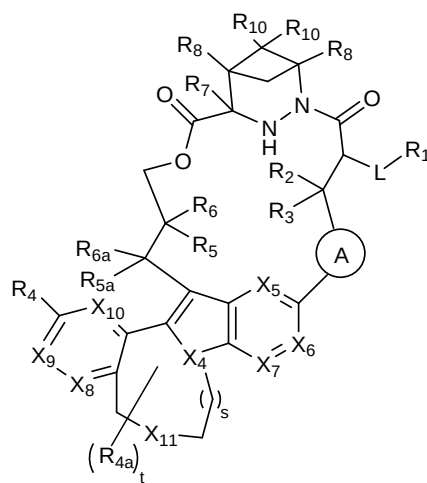
en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , L , M , el anillo A , r , s , t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (II-1) y la fórmula (II-2):



(II-1)

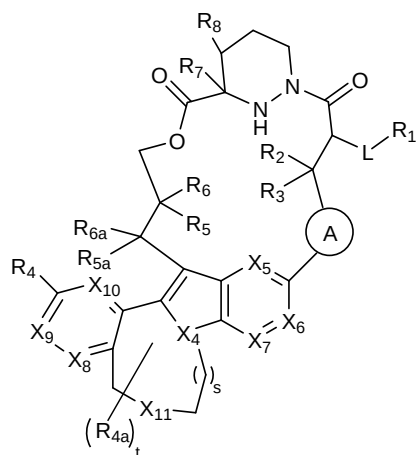
y



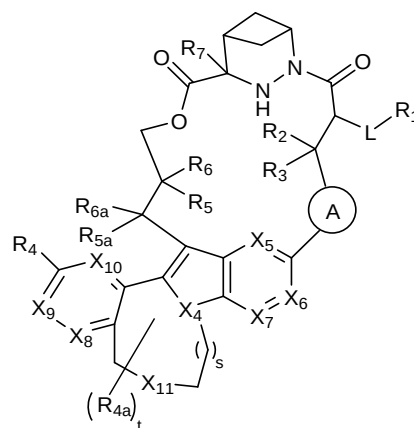
(II-2)

en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , L , el anillo A , s , t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en la fórmula (II-1a) y la fórmula (II-2a):



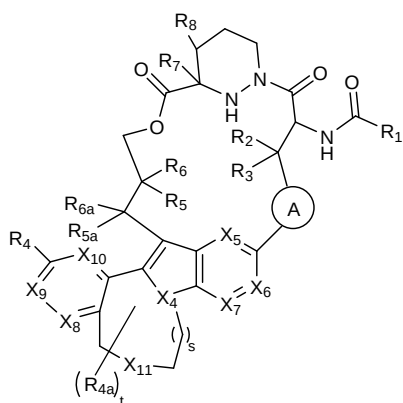
(II-1a)



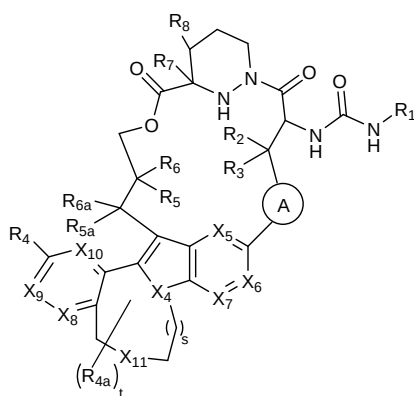
(II-2a)

en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , L , el anillo A , s , t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

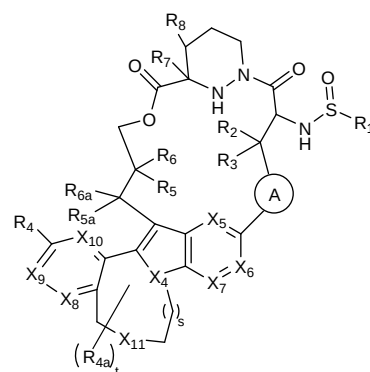
5 En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (IIIa) a (IIIc) y (IIIa') a (IIIc'):



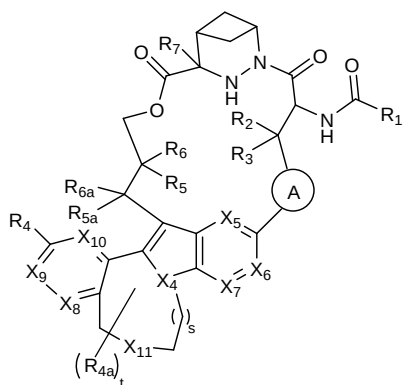
(IIIa)



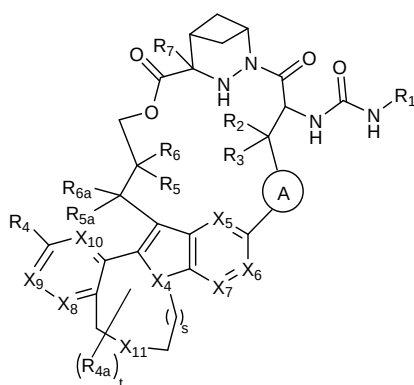
(IIIb)



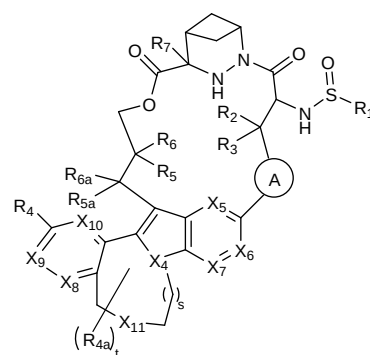
(IIIc)



(IIIa')



(IIIb')



(IIIc')

10 en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} ,

el anillo A, s, t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, el anillo A en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en arilo C_{6-18} y heteroarilo de 5 a 18 miembros; en donde el arilo C_{6-18} o heteroarilo de 5 a 18 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a , en donde R_a se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b , en donde R_b se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C_{1-6} .

10 En algunas realizaciones, el arilo C_{6-18} en la fórmula (I) es fenilo.

En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 18 miembros en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo y oxazolilo.

En algunas realizaciones, X_4 en la fórmula (I) es N.

15 En algunas realizaciones, X_5 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en CH y N.

En algunas realizaciones, X_6 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en CH y N.

En algunas realizaciones, X_7 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en CH y N.

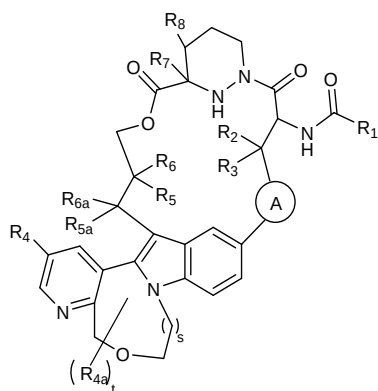
20 En algunas realizaciones, X_8 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en CH y N.

En algunas realizaciones, X_9 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en CH y N.

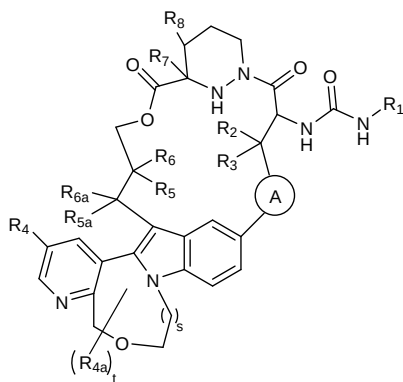
En algunas realizaciones, X_{10} en la fórmula (I) es CH.

25 En algunas realizaciones, X_{11} en la fórmula (I) es O.

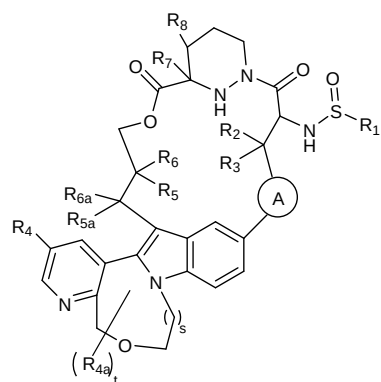
En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (Iva) a (IVc) y las formulas (IVa') a (IVc'):



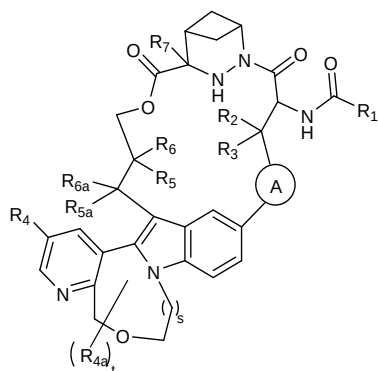
(IVa)



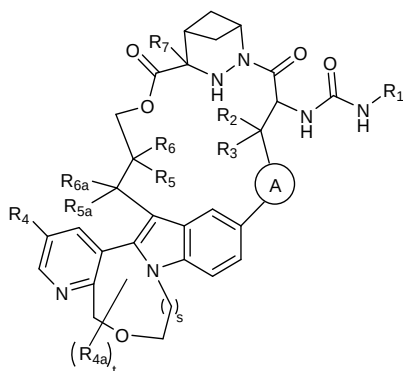
(IVb)



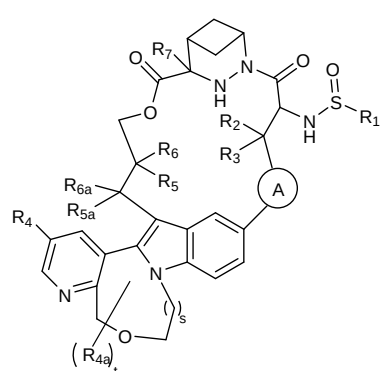
(IVc)



(IVa')



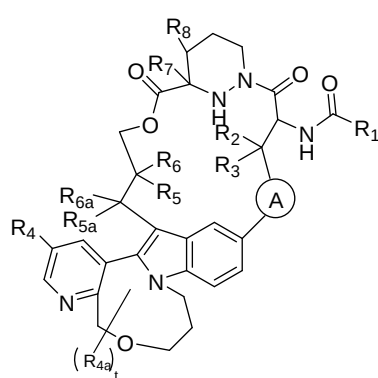
(IVb')



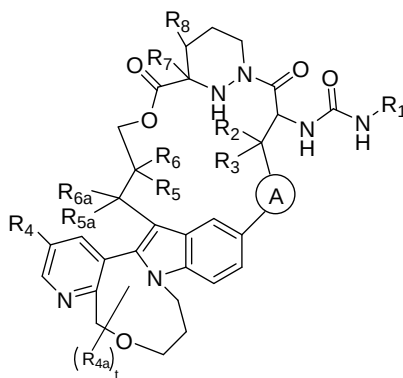
(IVc')

5 en donde, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{4a}, R_{5a}, R_{6a}$, el anillo A , s, t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

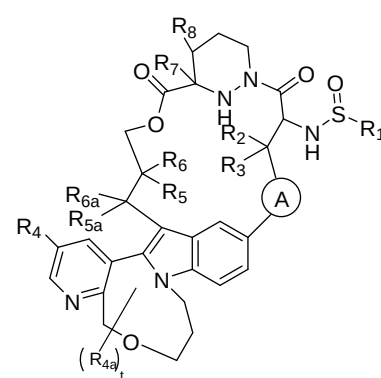
En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (IVa-1) a (IVc-1) y (IVa-1') a (IVc-1'):



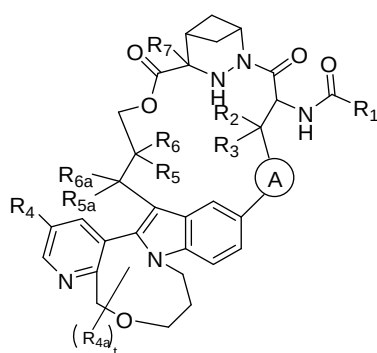
(IVa-1)



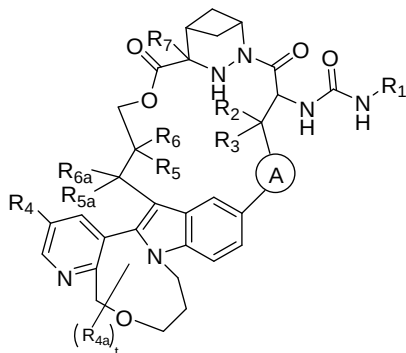
(IVb-1)



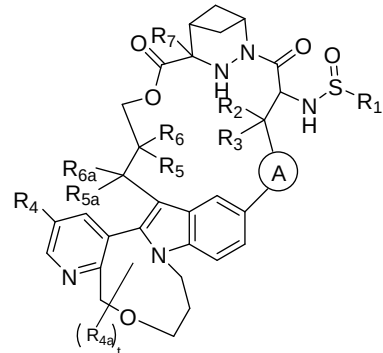
(IVc-1)



(IVa-1')



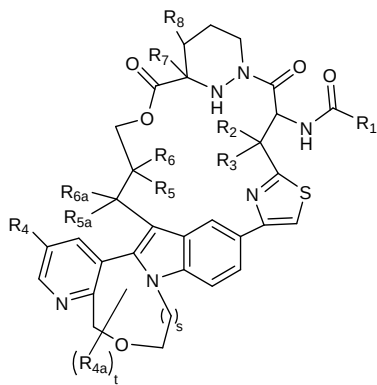
(IVb-1')



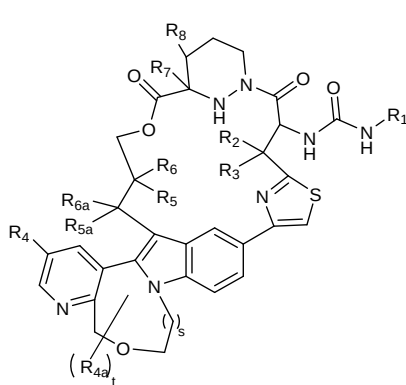
(IVc-1')

en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , el anillo A, t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

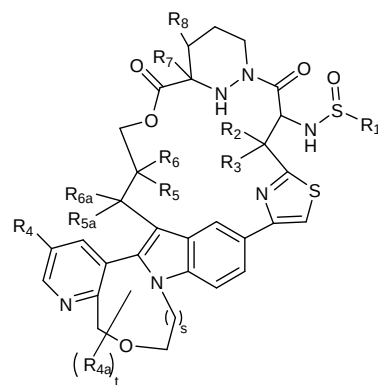
5 En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (Va) a (Vc) y las formulas (Va') a (Vc'):



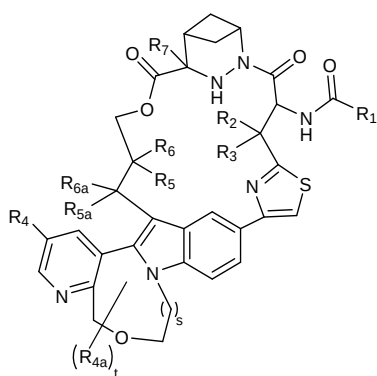
(Va)



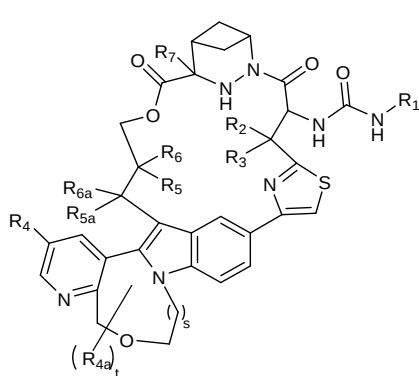
(Vb)



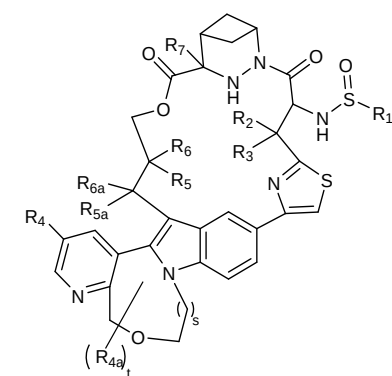
(Vc)



(Va')



(Vb')

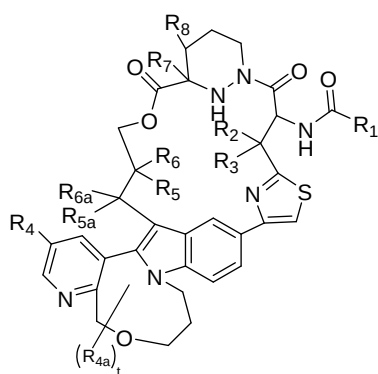


(Vc')

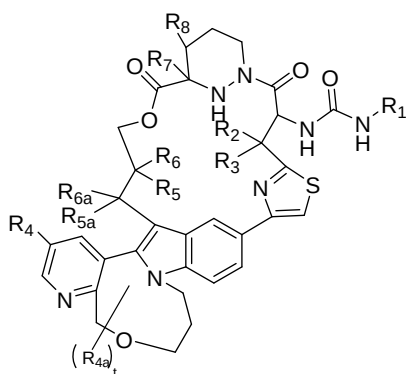
en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , s, t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en las

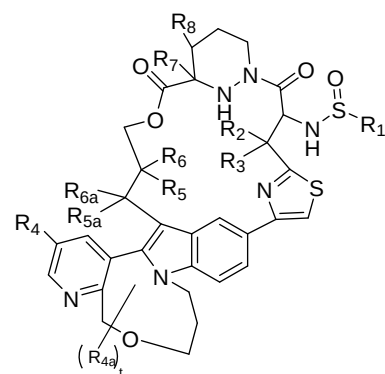
fórmulas (Va-1) a (Vc-1) y las formulas (Va-1') a (Vc-1'):



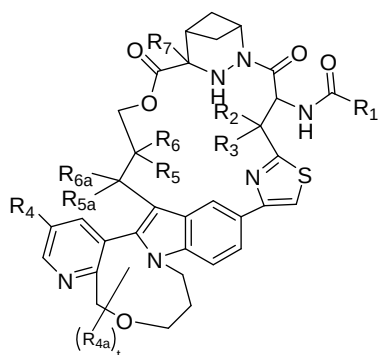
(Va-1)



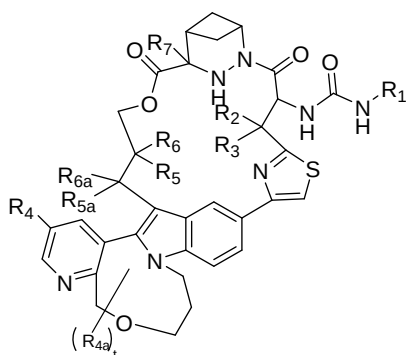
(Vb-1)



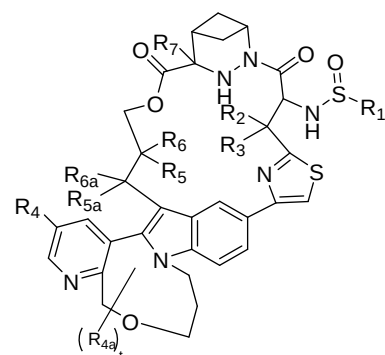
(Vc-1)



(Va-1')



(Vb-1')

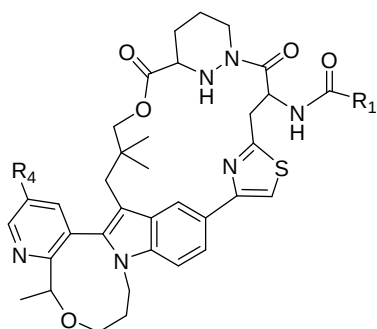


(Vc-1')

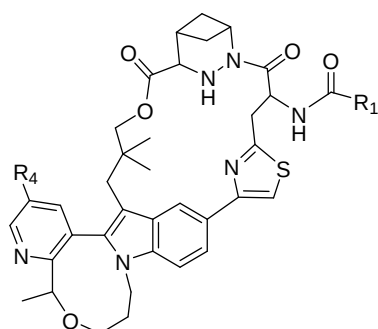
5

en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{4a} , R_{5a} , R_{6a} , t son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (VI) y (VI'):



(VI)



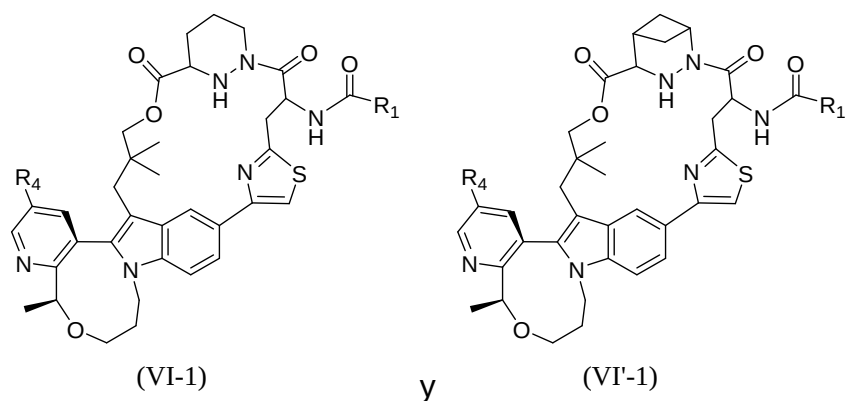
(VI')

y

10

en donde, R_1 , R_4 son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

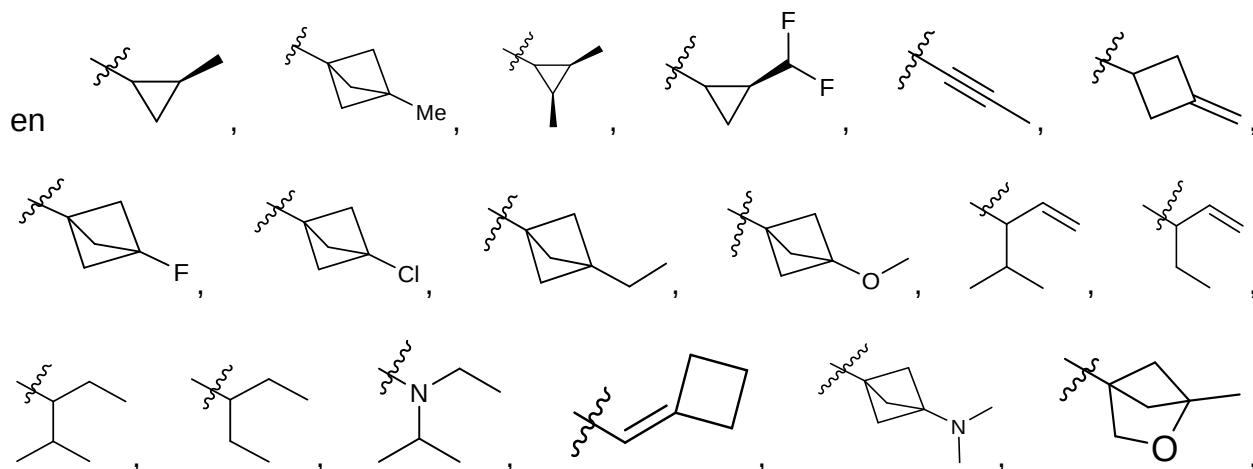
En algunas realizaciones, la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en las fórmulas (VI-1) y (VI'-1):

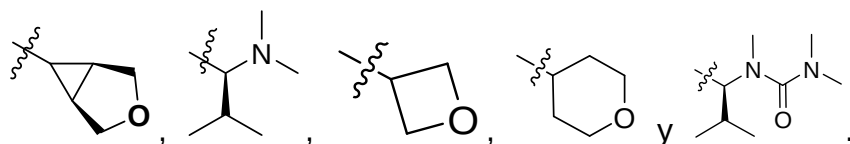


en donde, R_1 , R_4 son como se han definido en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

En algunas realizaciones, R_1 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros, -alquilen C_{0-3} -N(R_c)₂, -alquilen C_{0-3} -alqueno C_{2-6} y -alquilen C_{0-3} -alquino C_{2-6} ; en donde el alquilo C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros, -alquilen C_{0-3} -N(R_c)₂, -alquilen C_{0-3} -alqueno C_{2-6} o -alquilen C_{0-3} -alquino C_{2-6} está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a , cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde R_a se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , =C(R_b)₂, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y -alquilen C_{0-3} -N(R_b)₂, R_b se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C_{1-6} ; o dos R_a en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros.

En algunas realizaciones, R_1 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste



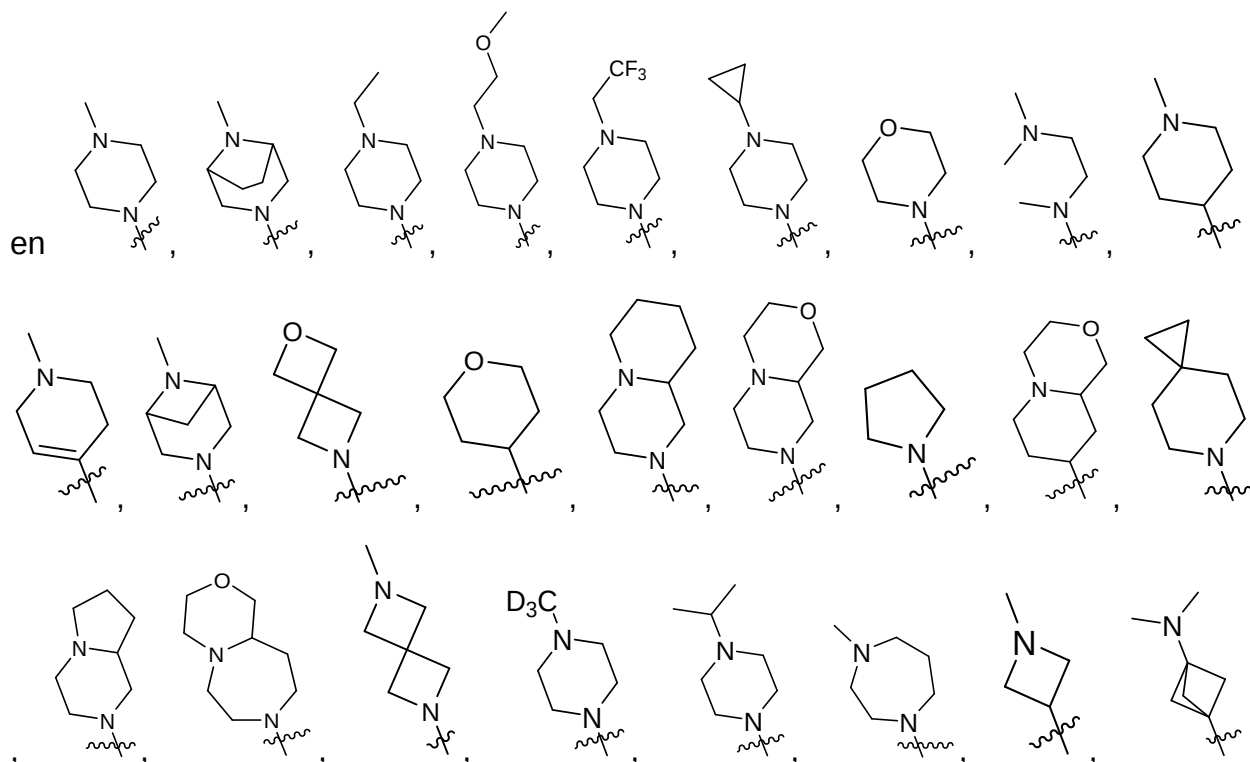


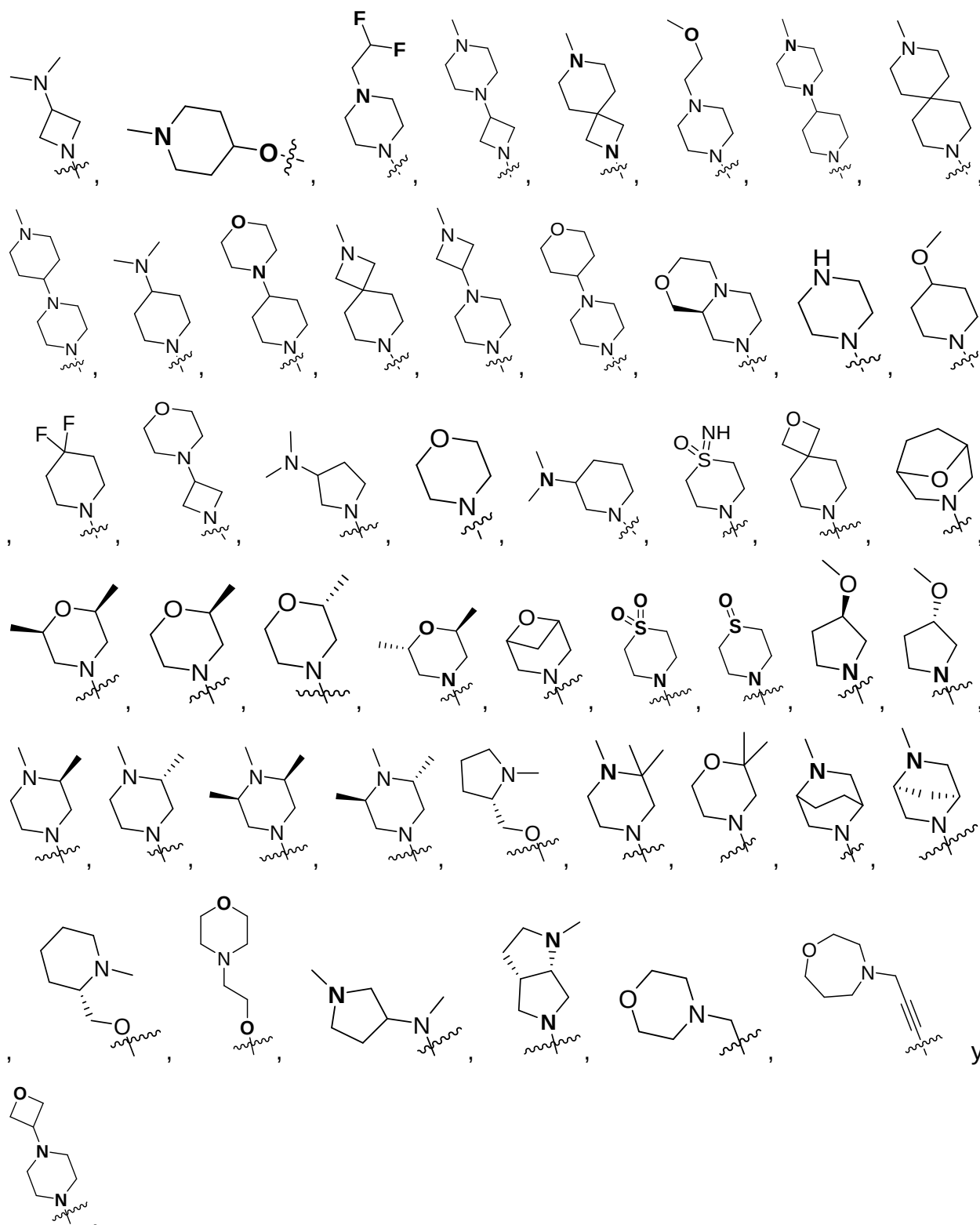
En algunas realizaciones, R_2 en la fórmula (I) es H.

En algunas realizaciones, R_3 en la fórmula (I) es H.

En algunas realizaciones, R_4 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros y -alquilen C_{0-3} -N(R_c)₂; en donde el alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros o -alquilen C_{0-3} -N(R_c)₂ está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a , en donde R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en ausente, H, hidroxilo, oxo, amino, imino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -N(R_b)₂, haloalquilo C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} y -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el amino, imino, alquilo C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -, haloalquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-3} -heterociclilo de 3 a 14 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b , en donde cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, R_4 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste





En algunas realizaciones, R_{4a} en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-6} .

10 En algunas realizaciones, R_5 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, R_6 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} .

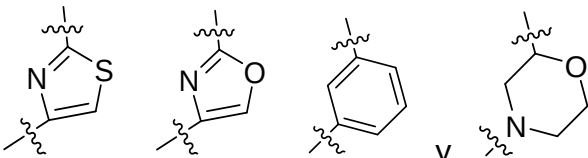
En algunas realizaciones, R_{5a} en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} .

5 En algunas realizaciones, R_{6a} en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, R_7 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} , preferentemente H.

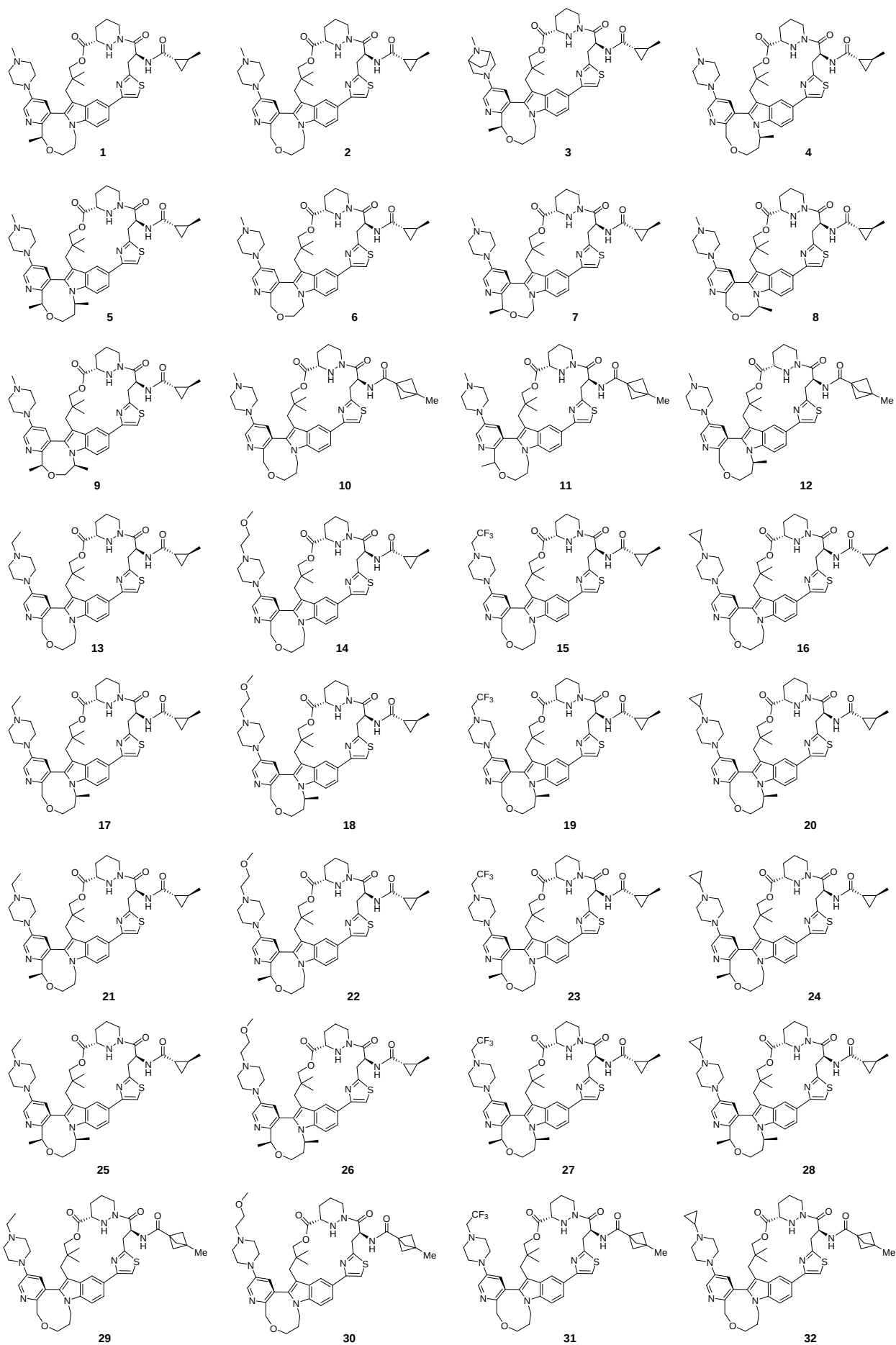
10 En algunas realizaciones, R_8 en la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-3} , preferentemente H.

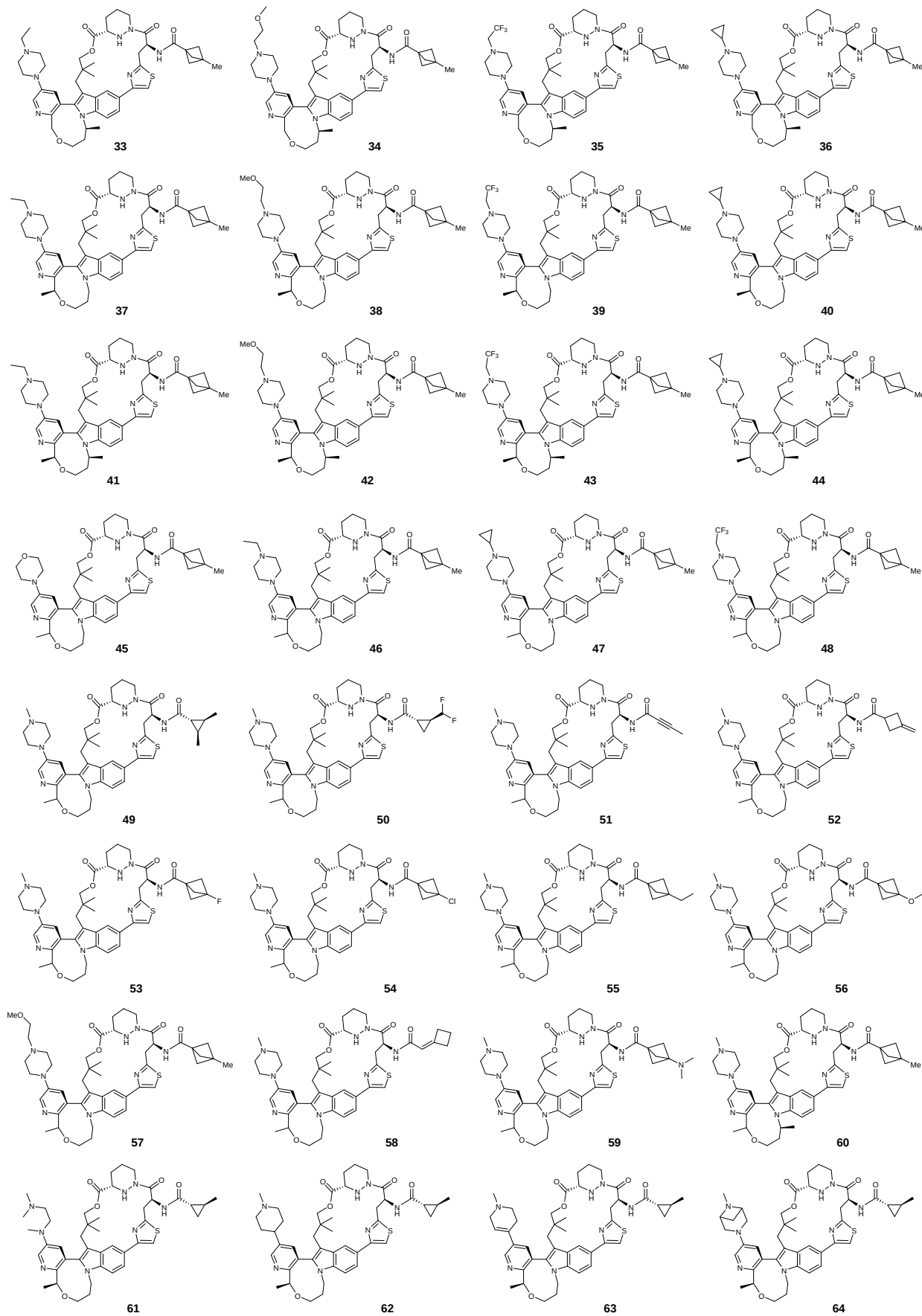
En algunas realizaciones, el Anillo A en la fórmula (I) se selecciona del grupo que

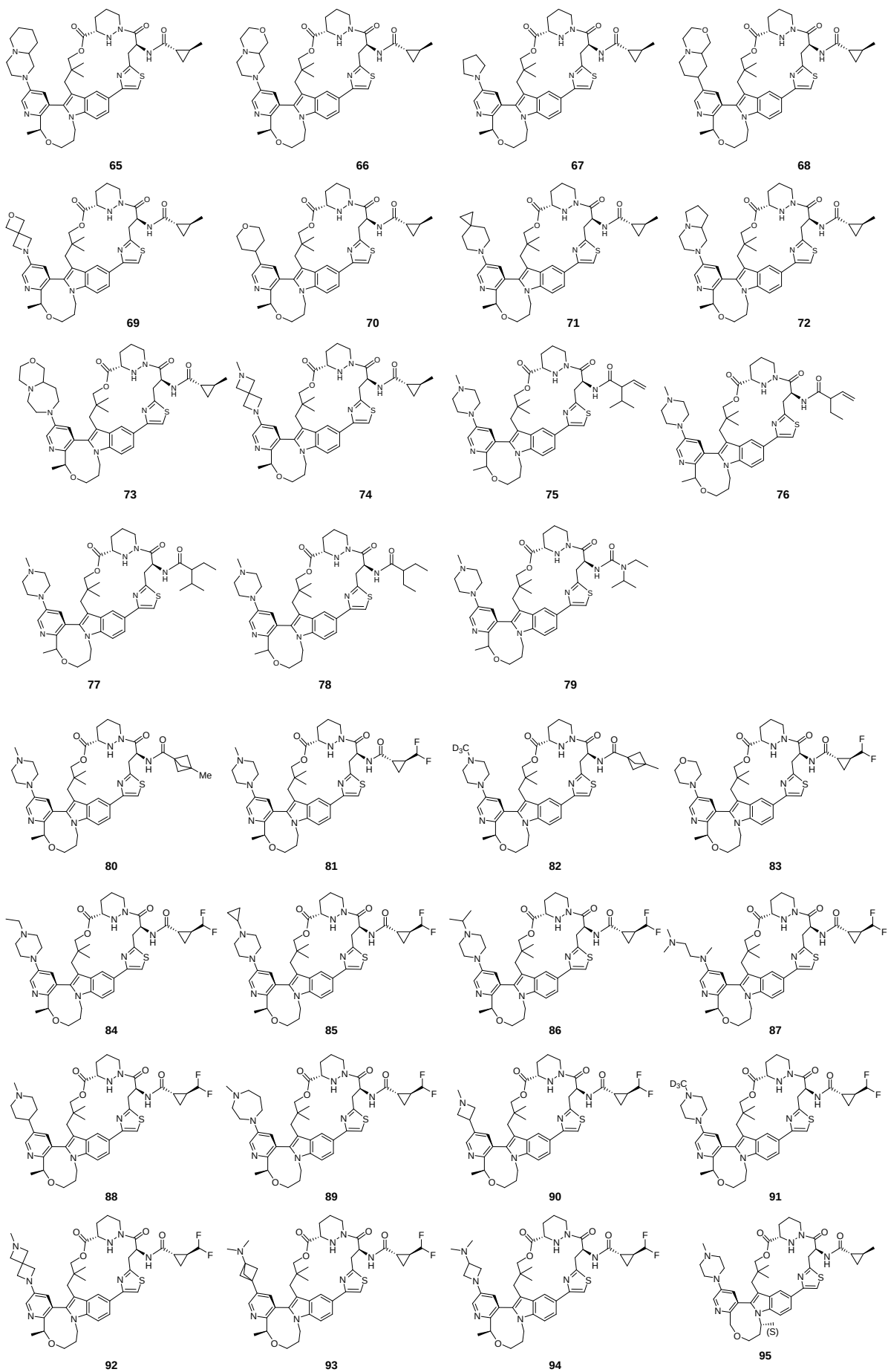
consiste en  ; en donde estos grupos están

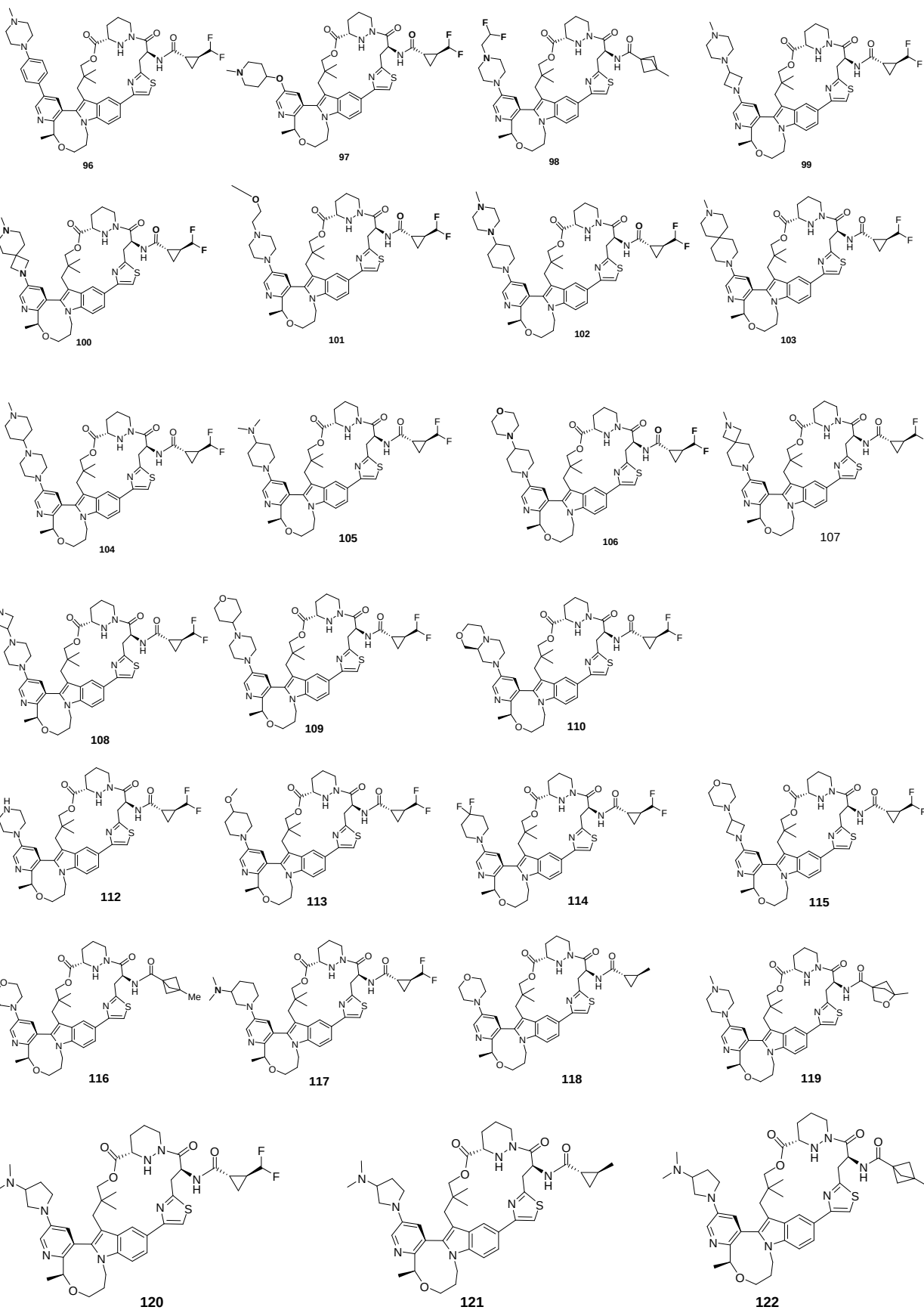
15 opcionalmente sustituidos además por uno o más R_a ; o dos R_a en el mismo átomo, junto con el átomo al que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b .

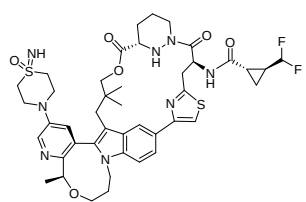
En algunas realizaciones, el compuesto representado por la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



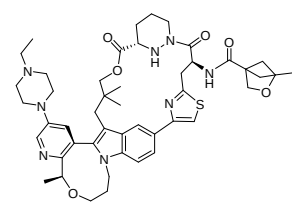




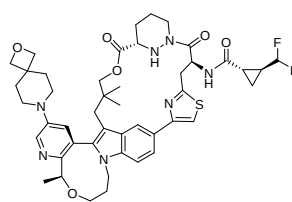




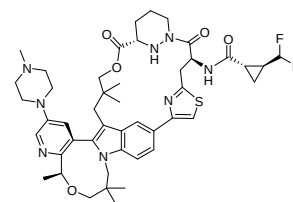
123



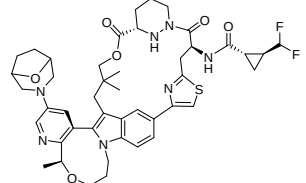
124



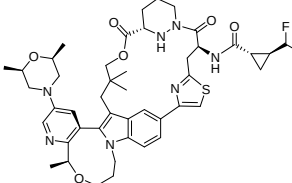
125



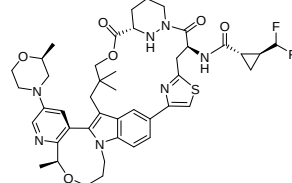
126



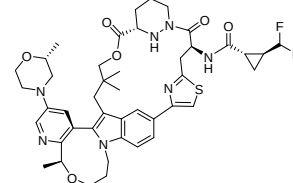
127



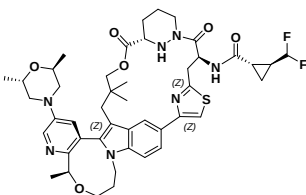
128



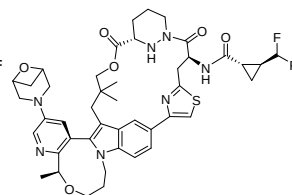
129



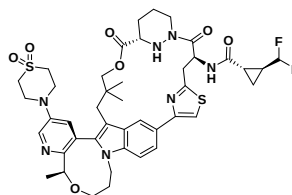
130



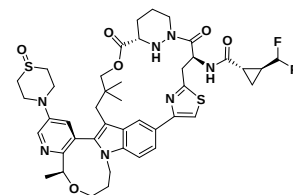
131



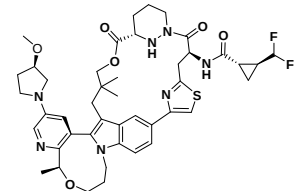
132



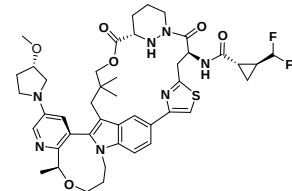
133



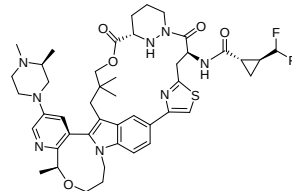
134



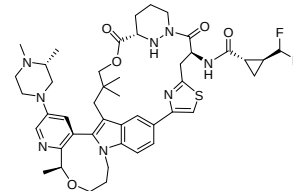
135



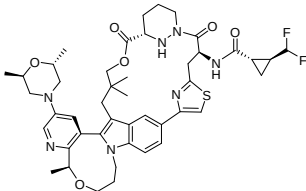
136



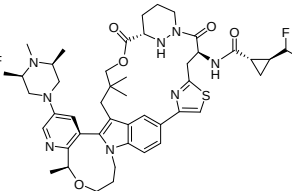
137



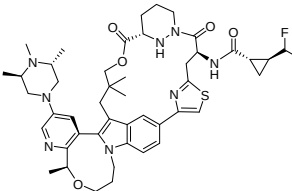
138



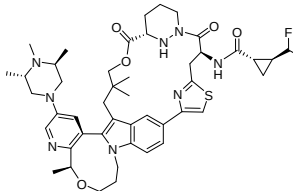
139



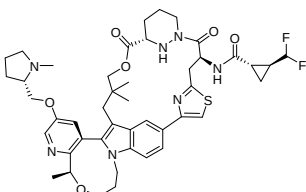
140



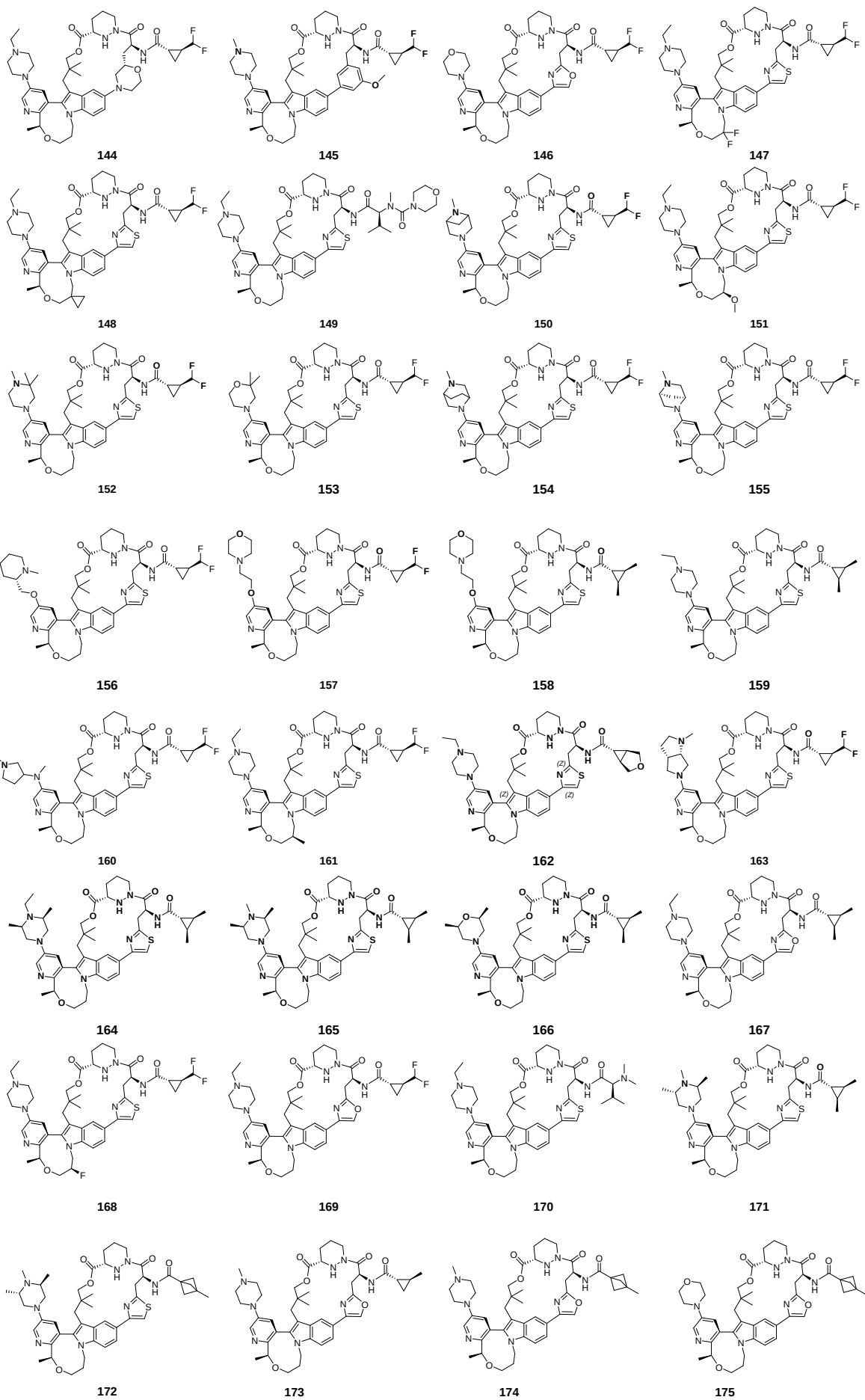
141

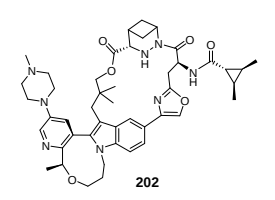
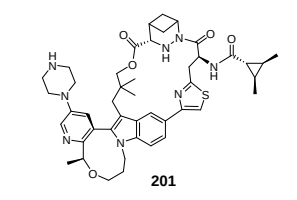
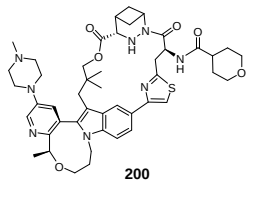
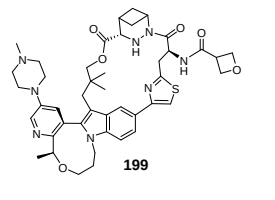
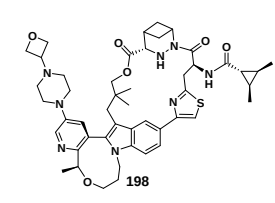
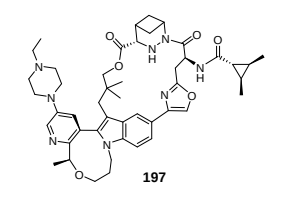
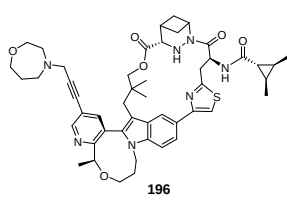
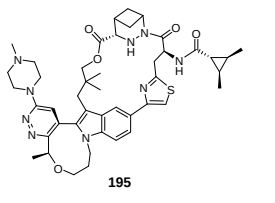
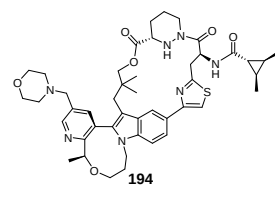
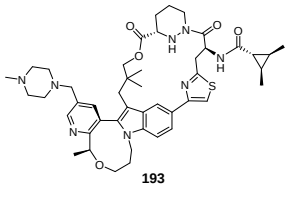
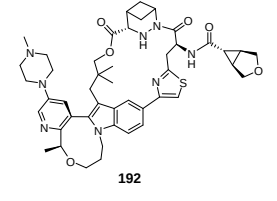
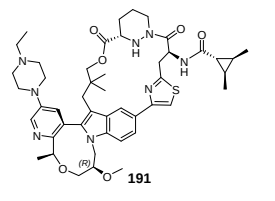
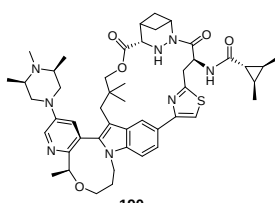
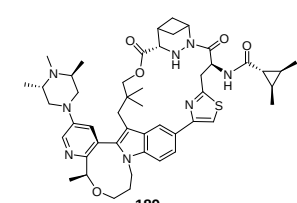
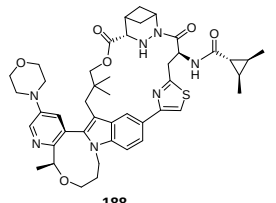
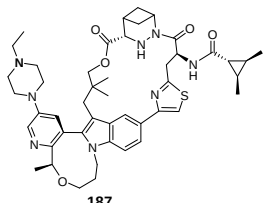
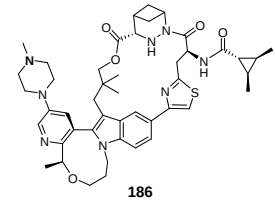
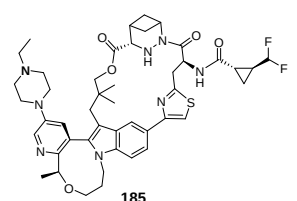
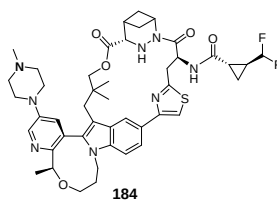
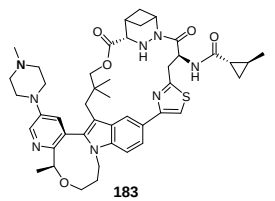
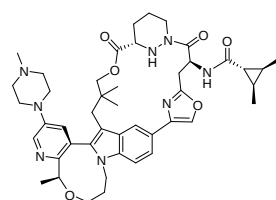
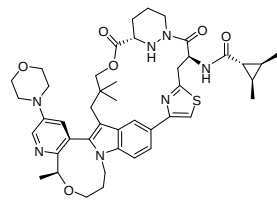
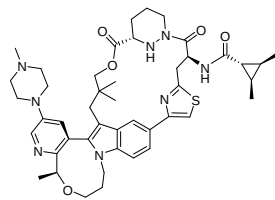
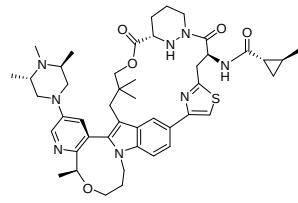
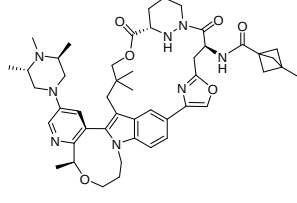
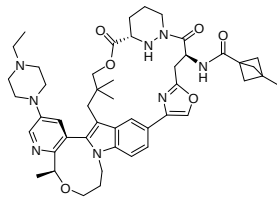
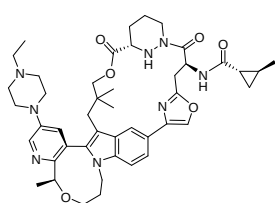


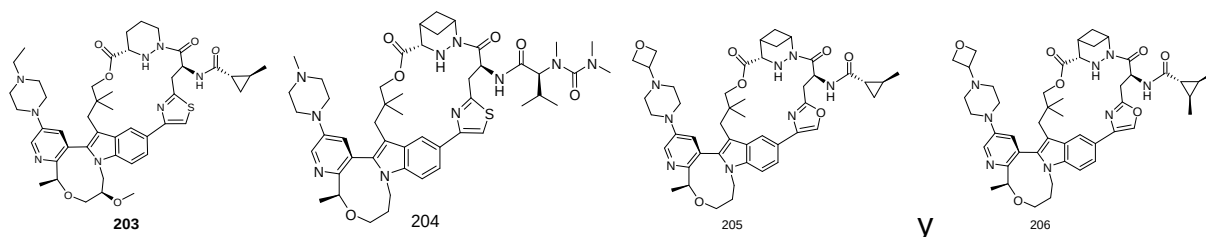
142



143







La presente solicitud se refiere a un inhibidor de KRAS de tipo natural y/o múltiples formas mutantes de KRAS, tales como mutaciones de KRAS G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D y/o Q61H. Específicamente, la presente solicitud se refiere a un compuesto activo que inhibe KRAS de tipo natural y/o mutaciones de KRAS, tales como G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D y/o Q61H, una composición farmacéutica del mismo y uso del mismo, preferentemente, a un compuesto activo que inhibe G12C, G12D, G12V, una composición farmacéutica del mismo y uso del mismo.

La presente solicitud también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente representados por la fórmula (I), o el estereoisómero, el tautómero, el compuesto deuterado o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente solicitud también proporciona el uso del compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula (I), o el estereoisómero, el tautómero, el compuesto deuterado o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento.

La presente solicitud también proporciona soluciones técnicas preferibles para el uso:

Preferentemente, el uso es el uso en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el cáncer.

Preferentemente, el uso es el uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por KRAS. Preferentemente, la enfermedad es cáncer.

Preferentemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cuello del útero, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón pleomórfico, cáncer de ovario, cáncer de esófago, melanoma, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, tumor de cabeza y

cuello, colangiocarcinoma intrahepático, síndrome mielodisplásico, glioma maligno, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, schwannoma, carcinoma escamocelular de pulmón, queratosis liquenoide, sarcoma sinovial, cáncer epidérmico, cáncer de páncreas, carcinoma testicular y liposarcoma.

5 La presente solicitud también proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente representados por la fórmula (I), o el estereoisómero, el tautómero, el compuesto deuterado o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la
10 composición farmacéutica de los mismos.

La presente solicitud también proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad mediada por KRAS, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente representados por la fórmula (I), o el estereoisómero, el
15 tautómero, el compuesto deuterado o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la composición farmacéutica de los mismos.

La presente solicitud también proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente representados por la fórmula (I), o el estereoisómero, el tautómero, el compuesto
20 deuterado o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la composición farmacéutica de los mismos.

Preferentemente, en los métodos anteriores, la enfermedad mediada por KRAS es cáncer.

25 Preferentemente, en los métodos anteriores, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cuello del útero, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón pleomórfico, cáncer de ovario, cáncer de esófago, melanoma, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular,
30 tumor de cabeza y cuello, colangiocarcinoma intrahepático, síndrome mielodisplásico, glioma maligno, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, schwannoma, carcinoma

escamocelular de pulmón, queratosis liquenoide, sarcoma sinovial, cáncer epidérmico, cáncer de páncreas, carcinoma testicular y liposarcoma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 A menos que se especifique lo contrario, los términos químicos generales usados en las fórmulas estructurales conservan su significado habitual.

Por ejemplo, a menos que se especifique lo contrario, el término "halógeno", como se usa en la presente solicitud, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

10 En la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, "alquilo" incluye grupos hidrocarburo saturados monovalentes de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, 2-metilpentilo y similares. De manera similar, "₁₋₆" en "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono dispuestos en una cadena lineal o ramificada. El término "alquileo" se refiere a un grupo de unión alquilo
15 divalente. Alquileo se refiere formalmente a un alcano con dos enlaces C-H reemplazados por puntos de unión del alquileo al resto del compuesto. De manera similar, "C₁₋₃" en "alquileo C₁₋₃" se refiere a un grupo alquileo que contiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, metileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno o 1,2-isopropileno.

20 "Alcoxi" se refiere a una forma de éter de oxígeno del alquilo lineal o ramificado mencionado anteriormente, es decir, -O-alquilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de H se han reemplazado por átomos de halógeno.

El término "haloalcoxi" se refiere a un -O-haloalquilo.

25 El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno en forma de un sustituyente divalente, que cuando se une a C forma carbonilo, y cuando se une a un heteroátomo forma sulfinilo o sulfonilo o un grupo N-óxido.

En la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "anillo aromático" o "heterociclo aromático" se refieren a un anillo poliinsaturado
30 carbocíclico o heterocíclico con aromaticidad (que posee (4n+2) electrones π deslocalizados, donde n es un número entero).

El término "arilo", en la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo aromático monocíclico o condensado, sustituido o sin sustituir, que contiene átomos carbocíclicos. Preferentemente, arilo es arilo C₆₋₁₂, más preferentemente, arilo es un grupo aromático monocíclico o bicíclico C₆₋₁₀.

- 5 Preferentemente, arilo es fenilo o naftilo. El anillo arilo puede estar condensado a heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo, en donde el anillo unido a la estructura original es arilo, los ejemplos no limitativos incluyen, pero sin limitación, benzociclopentilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema anular que tiene al menos un cicloalquilo o cicloalquenilo que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que
 10 consiste en N, O y S. El heterociclilo puede incluir anillos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos condensados, anillos espiro, anillos puenteados, etc.). El heterociclilo puede estar unido al resto del compuesto a través de un átomo carbocíclico o un átomo heterocíclico. Preferentemente, el heterociclilo es heterociclilo de 3 a 14 miembros, "de 3 a 14 miembros" en "heterociclilo de 3 a 14 miembros" se refiere a un
 15 heterociclilo compuesto por de 3 a 14 átomos anulares seleccionados del grupo que consiste en C, N, O y S; más preferentemente, heterociclilo es heterociclilo de 3 a 8 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos de dichos heterociclilos incluyen, pero sin limitación, azetidino,
 20 pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, tetrahidrofurano, dioxolano, tetrahidroimidazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfonilo, tiomorfolinil sulfonilo y tetrahidrooxadiazolilo. El heterociclilo puede condensarse a arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en donde el anillo unido a la estructura original es heterociclilo.

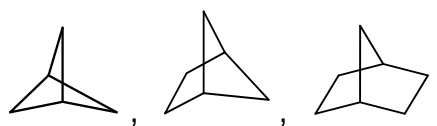
25 El término "heteroarilo", en la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico condensado) que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, en donde los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente
 30 cuaternizados. Preferentemente, el heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde "de 5 a 14 miembros" en "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo compuesto por

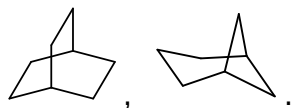
de 5 a 14 átomos anulares seleccionados del grupo que consiste en C, N, O y S. Más preferentemente, heteroarilo es heteroarilo de 5 a 10 miembros; aún más preferentemente, heteroarilo es heteroarilo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, tienilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, adeninilo, quinolinilo o isoquinolinilo. El heteroarilo puede estar condensado a arilo, heterociclilo o cicloalquilo, en donde el anillo unido a la estructura original es heteroarilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular que tiene al menos un alquilo cíclico. Preferentemente, cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₂, en donde "C₃₋₁₂" se refiere a un cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos anulares. Más preferentemente, el cicloalquilo es cicloalquilo de 3 a 10 miembros; aún más preferentemente, el cicloalquilo es cicloalquilo de 3 a 8 miembros o cicloalquilo de 5 a 6 miembros. El cicloalquilo puede incluir anillos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 o 4 anillos condensados, anillos espiro, anillos puenteados, etc.). En algunas realizaciones, el cicloalquilo incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, etc.; el cicloalquilo puede estar condensado también a arilo, heterociclilo o heteroarilo, en donde el anillo unido a la estructura original es cicloalquilo.

La expresión "cicloalquilo puenteado" se refiere a un grupo policíclico de 5 a 20 miembros, compuesto exclusivamente de carbono, en el que dos anillos cualesquiera comparten dos átomos de carbono que no están conectados directamente, que pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Preferentemente, el cicloalquilo puenteado tiene de 5 a 14 miembros, más preferentemente, el cicloalquilo puenteado tiene 5 a 10 miembros. Dependiendo del número de anillos constituyentes, se puede clasificar como cicloalquilo puenteado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferentemente bicíclico, tricíclico o tetracíclico, más preferentemente bicíclico o tricíclico. Los ejemplos

de cicloalquilo puenteado incluyen, pero sin limitación,





El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un grupo se reemplazan cada uno independientemente por el mismo o diferentes sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo C₁₋₈,
 5 cicloalquilo C₃₋₁₂, -OR¹, -SR¹, =O, =S, -C(O)R¹, -C(S)R¹, =NR¹, -C(O)OR¹, -C(S)OR¹,
 -NR¹R², -C(O)NR¹R², ciano, nitro, -S(O)₂R¹, -O-S(O)₂OR¹, -O-S(O)₂R¹,
 -OP(O)(OR¹)(OR²); en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que
 consiste en -H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆. En algunas realizaciones,
 el sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br,
 10 -I, -OH, trifluorometoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, -SCH₃,
 -SC₂H₅, formilo, -C(O)CH₃, ciano, nitro, -CF₃, -OCF₃, amino, dimetilamino, metiltio,
 sulfonilo y acetilo.

Cuando el número de un grupo de unión es 0, por ejemplo, -(CH₂)₀- significa que el grupo de unión es un enlace.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o ácido farmacéuticamente aceptable y no tóxico.

Cuando el compuesto proporcionado en la presente solicitud es un ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las
 20 sales procedentes de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (de alta y baja valencia), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (de alta y baja valencia), potasio, sodio, cinc y similares. En particular, preferentemente, las sales son sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las bases orgánicas no tóxicas capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen aminas primarias,
 25 secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas, tales como aminas sustituidas de origen natural y sintéticas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables capaces de formar sales incluyen resinas de intercambio iónico y arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina,
 30 N-etilpiperidina, glucosamina reducida, glucosamina, histidina, isopropilamina, lisina,

metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, cloroprocaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto proporcionado en la presente solicitud es una base, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido nítrico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido yodhídrico, ácido perclórico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido sacarínico, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico, y similares. Preferentemente, los ácidos son ácido cítrico, ácido bromhídrico, ácido fórmico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido tartárico. Más preferentemente, los ácidos son ácido fórmico y ácido clorhídrico.

Un profármaco del compuesto de la presente solicitud se incluye dentro del alcance de protección de la presente solicitud. Generalmente, el profármaco es un derivado funcional que se convierte fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por ejemplo, cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, sal del éster u otro derivado del compuesto de la presente solicitud, que, tras su administración al sujeto, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, el compuesto de la presente solicitud o el metabolito o residuo farmacéuticamente activo del mismo.

El compuesto de la presente solicitud puede contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente solicitud incluye todos los posibles diastereómeros y sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando el compuesto representado por la fórmula (I) existe como tautómeros, a

menos que se indique específicamente, la presente solicitud incluye todos los posibles tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

5 La sustitución del compuesto representado por la fórmula (I) por isótopos más pesados (por ejemplo, deuterio) puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de la dosis requerida.

10 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla que consiste en uno o más compuestos de la presente solicitud o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El objetivo de la composición farmacéutica es facilitar la administración del compuesto de la presente solicitud a un organismo.

15 En la presente solicitud, "un", "uno/a", "el/la", "al menos uno/a" y "uno/a o más" se usan indistintamente. Por lo tanto, por ejemplo, una composición que comprende "un" excipiente farmacéuticamente aceptable puede interpretarse como que la composición farmacéutica incluye "uno o más" excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos excipientes que no provocan irritación significativa en el organismo y no alteran la actividad biológica ni las propiedades del compuesto activo. Los expertos en la técnica conocen bien los excipientes adecuados, por ejemplo, hidratos de carbono, ceras, polímeros solubles en agua y/o polímeros hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares.

25 La composición farmacéutica de la presente solicitud se puede preparar combinando el compuesto de la presente solicitud con excipientes farmacéuticamente aceptable adecuados, por ejemplo, formulados en preparaciones sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, emulsiones, suspensiones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles.

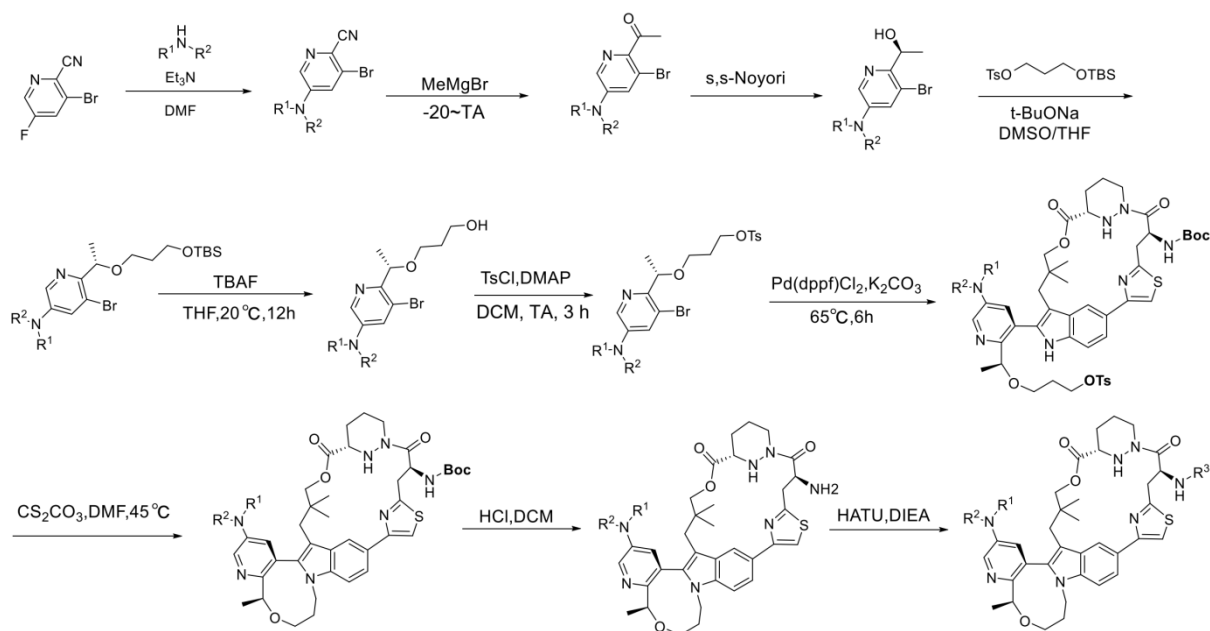
30 Las vías típicas de administración del compuesto de la presente solicitud, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica del mismo, incluyen, pero sin limitación, administración oral, rectal, tópica, inhalación, parenteral,

sublingual, intravaginal, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea e intravenosa.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere generalmente a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, en términos de estabilizar o curar parcial o completamente una enfermedad y/o los efectos adversos causados por la enfermedad. El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo: (a) inhibir los síntomas de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (b) aliviar los síntomas de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente solicitud que (i) trata o previene una enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno en particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno en particular descrito en el presente documento. La cantidad de un compuesto de la presente solicitud que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" varía dependiendo del compuesto, la patología y su gravedad, el modo de administración y la edad del mamífero a tratar, pero se puede determinar rutinariamente por un experto en la técnica basándose en sus propios conocimientos y en la presente divulgación.

Esquema sintético



en donde,

R^1 o R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros) y -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$; en donde el alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros) o -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$ está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a , en donde R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en ausente, H, hidroxilo, oxo, amino, imino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , -alquilen $C_{0-3}-N(R_b)_2$, haloalquilo C_{1-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} y -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros); en donde el amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros) está opcionalmente sustituido además por uno o más R_b , en donde cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y haloalquilo C_{1-6} ; o,

R^1 y R^2 , junto con el átomo al que están unidos, forman heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo de 3 a 14 miembros está opcionalmente sustituido además por uno o más R_a ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , amino, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$, -alquilen C_{0-3} -alqueno C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -alquino C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros), -alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-18} y -alquilen C_{0-3} -(heteroarilo de 5 a 18 miembros); en donde el

hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} ,
 -alquilen $C_{0-3}-N(R_c)_2$, -alquilen C_{0-3} -alqueno C_{2-6} , -alquilen C_{0-3} -alquino C_{2-6} , -alquilen
 C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14} , -alquilen C_{0-3} -(heterociclilo de 3 a 14 miembros), -alquilen
 C_{0-3} -arilo C_{6-18} o -alquilen C_{0-3} -(heteroarilo de 5 a 18 miembros) está opcionalmente
 5 sustituido además por uno o más R_a , o dos R_a en el mismo átomo, junto con el átomo al
 que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el
 cicloalquilo C_{3-8} o heterociclilo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido además
 por uno o más R_b ;

10 cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno,
 hidroxilo, oxo, amino, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-6} y
 haloalquilo C_{1-6} ; en donde el alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalcoxi C_{1-6} o
 haloalquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido además por uno o más H, alcoxi C_{1-6} ,
 -N(alquilo C_{1-3})₂; y

15 cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo,
 halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y haloalquilo C_{1-6} .

El compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud se puede sintetizar de acuerdo
 con el método general en el esquema sintético anterior.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el espectro NOESY de H-H del compuesto 1-6A.

20 La figura 2 muestra el diagrama de configuración absoluta de la molécula del
 compuesto 83 a partir de difracción de rayos X de monocristal.

La figura 3 muestra el diagrama elipsoidal estructural tridimensional de la molécula
 del compuesto 83 a partir de difracción de rayos X de monocristal.

25 La figura 4 muestra el diagrama de proyección del empaquetamiento de la celda
 unitaria del compuesto 83 a lo largo del eje c a partir de difracción de rayos X de
 monocristal.

EJEMPLOS

Para mayor claridad y explicitación del contenido anterior, la presente solicitud
 ilustrará además las soluciones técnicas de la presente solicitud con los siguientes
 30 ejemplos. Los siguientes ejemplos se usan únicamente para ilustrar realizaciones
 específicas de la presente solicitud, de modo que los expertos en la técnica puedan

comprender la presente solicitud, pero no pretenden limitar el alcance de la protección de la presente solicitud. En las realizaciones específicas de la presente solicitud, a menos que se especifique lo contrario, los medios o métodos técnicos son los medios o métodos convencionales en la técnica.

5 A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas en la presente solicitud se refieren a grados Celsius.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

EA: acetato de etilo;

PE: éter de petróleo;

10 DCM: diclorometano;

LiBH₄: borohidruro de litio;

THF: tetrahidrofurano;

MeOH: metanol;

EtOH: etanol;

15 DMSO: dimetilsulfóxido;

DMF: N,N-dimetilformamida;

ACN: acetonitrilo;

TFA: ácido trifluoroacético;

TEA: trietilamina;

20 DIEA: N,N-diisopropiletilamina;

[Ir(COD)Cl]₂: dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I);

Dtbpv: 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina;

Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0);

Xphos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo;

25 Sphos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo;

cataCXium A Pd G3: metanosulfonato de

[(di(1-adamantil)-n-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II);

AgOTf: trifluorometanosulfonato de plata;

TBDPSCI: *terc*-butildifenilclorosilano;

30 PdCl₂(dppf): [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II);

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;

NIS: N-yodosuccinimida;

B₂pin₂ o (Bpin)₂: bis(pinacolato)diboro;

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol;

EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

5 TBAF: fluoruro de tetrabutylamonio;

DMAP: 4-dimetilaminopiridina;

HATU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urano;

catalizador de Noyori (ss): cloruro de
(S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II);

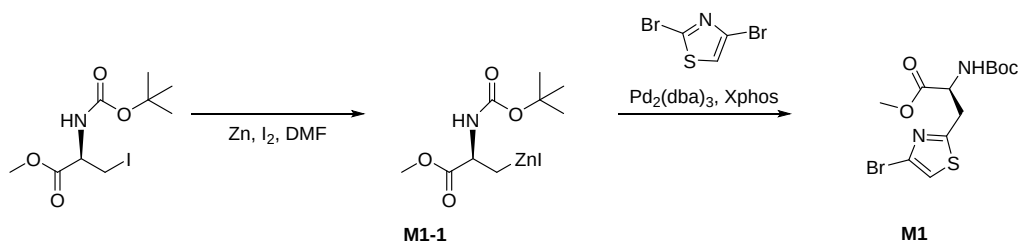
10 ZnCl₂: cloruro de cinc;

TsCl: cloruro de p-toluenosulfonilo;

CuBr₂: bromuro de cobre (II);

MeMgBr: bromuro de metilmagnesio.

Síntesis del intermedio M1:



15

Etapla 1: Síntesis del intermedio M1-1

Se añadieron polvo de cinc activado (31,79 g), yodo (0,62 g) y un tercio de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (30,00 g) a N,N-dimetilformamida (150,00 ml). A continuación, con purga de N₂, la mezcla de
20 reacción se calentó a 40 °C y se hizo reaccionar durante 1 h. Posteriormente, se añadieron dos tercios de (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de metilo (60,00 g). La temperatura interna se calentó rápidamente a 55 °C y, a continuación, la temperatura se enfrió a 40 °C, y la mezcla se hizo reaccionar durante 1 h. Después del reposo y el enfriamiento, bajo protección con N₂, el sobrenadante se filtró a través de
25 celite y, a continuación, el resultante se lavó con N,N-dimetilformamida tres veces, 20 ml cada vez. Los filtrados se combinaron para obtener 210 ml de una solución de M1-1 en N,N-dimetilformamida, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapla 2: Síntesis del intermedio M1

Síntesis del intermedio M2:



A 0 °C, se añadió gota a gota TBDPSCI (244 g) a una solución del compuesto M2-1 (100 g) e imidazol (115 g) en DCM (2,5 l). A continuación, el sistema se agitó durante

1 h a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, al sistema se le añadió una solución de ácido clorhídrico (2 N, 2,5 l) para neutralizar la fase acuosa hasta la acidez. A continuación, el resultante se extrajo con una cantidad apropiada de DCM dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con una solución de hidróxido de sodio (1 N, 3 l cada vez), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El concentrado era el compuesto objetivo M2-2 (309 g, 102 % de rendimiento, producto en bruto).

Etapa 2: Síntesis del compuesto M2-3

A temperatura ambiente, se añadió DMF (0,43 ml) a una solución del compuesto M2-2 (200 g) en DCM (600 ml). A continuación, al sistema agitado se le añadió lentamente gota a gota cloruro de oxalilo (76 ml). La mezcla de reacción se transfirió un baño de aceite a 40 °C y se agitó durante 2 h. Después de que se completase la reacción, el sistema de reacción se concentró para obtener el compuesto M2-3 (210 g, 99 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapa 3: Síntesis del compuesto M2-4

En una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, se añadió gota a gota SnCl_4 (560 ml, 1 M/THF) a una solución del compuesto M2-3 (210 g) en diclorometano (800 ml). La solución de reacción se transfirió a un baño frío a -10 °C y se agitó durante 30 min. A continuación, al sistema de reacción se le añadió una solución de 5-bromoindol (109,8 g) en DCM (560 ml), y la solución de reacción se transfirió a un baño frío a -10 °C y se agitó durante 15 min más. Después de que se completase la reacción, al sistema se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para interrumpir la reacción y neutralizar el sistema hasta la neutralidad. El sistema de reacción se agitó durante 10 min más, a continuación se concentró para eliminar el diclorometano. Se añadió una cantidad apropiada de acetato de etilo para la extracción y la separación líquida. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El concentrado se suspendió con acetato de etilo como disolvente para obtener el compuesto objetivo M2-4 (200 g, 67 % de rendimiento).

Etapa 4: Síntesis del compuesto M2-5

En una atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, se añadió en lotes LiBH_4 (23,7 g) a una

solución del compuesto M2-4 (194 g) en tetrahidrofurano (2 l). A continuación, la reacción se puso en un baño de aceite a 66 °C y se agitó durante 20 h. Después de que se completase la reacción, se añadió gota a gota metanol para interrumpir la reacción. A continuación, se añadieron salmuera saturada y acetato de etilo para la extracción y la separación líquida. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA del 0 al 10 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2-5 (145 g, 77 % de rendimiento).

Etapas 5: Síntesis del compuesto M2-6

se añadió TBAF (1 M, 500 ml) a una solución del compuesto M2-5 (100 g) en THF (500 ml). A continuación, el sistema de reacción se puso en un baño de aceite a 50 °C y se agitó durante 12 h. Después de que se completase la reacción, el sistema de reacción se concentró, a continuación se añadieron EA y agua para la extracción y la separación líquida. La fase orgánica se lavó dos veces más con agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA del 0 al 35 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2-6 (54 g, 100 % de rendimiento).

Etapas 6: Síntesis del compuesto M2-7

A 0 °C, se añadió gota a gota anhídrido acético (18 ml) a una solución del compuesto M2-6 (54 g), trietilamina (80 ml) y DMAP (1,2 g) en diclorometano (300 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo a 0 °C durante 10 min. Después de que se completase la reacción, al sistema de reacción se le añadió una cantidad apropiada de agua. Después de la extracción y la separación líquida, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto M2-7 (62 g, 100 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapas 7: Síntesis del compuesto M2-8

El compuesto M2-7 (40 g), (Bpin)₂ (78,3 g), acetato de potasio (30,3 g), PdCl₂(dppf) (9,0 g) y 400 ml de tolueno se añadieron en un matraz de tres bocas de 1 l. El matraz se purgó con nitrógeno tres veces, a continuación se transfirió a un baño de aceite a 90 °C y se agitó durante 2 h. Después de que se completase la reacción, el sistema de

reacción se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA del 0 al 25 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2-8 (36 g, 78 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 372,3 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto M2-9

5 El compuesto M2-8 (36 g), el intermedio M1 (47 g), fosfato de potasio (51,5 g), PdCl₂(dppf) (7,1 g) y 210 ml de tolueno, 70 ml de dioxano y 70 ml de agua se añadieron en un matraz de tres bocas de 1 l. El matraz se purgó con nitrógeno tres veces, a continuación se transfirió a un baño de aceite a 70 °C y se agitó durante 20 h. Después de que se completase la reacción, al sistema de reacción se le añadieron una cantidad apropiada de agua y EA. Después de la extracción y la separación líquida, la fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA del 20 al 35 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2-9 (40 g, 78 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 530,3 [M+H]⁺.

15 Etapas 9: Síntesis del compuesto M2-10

A 0 °C, se añadió AgOTf (23,3 g) a una solución del compuesto M2-9 (40 g) en tetrahidrofurano (400 ml). A continuación, se añadió gota a gota una solución de yodo (19,2 g) en tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla se agitó en un baño de hielo a 0 °C durante 10 min. Después de que se completase la reacción, se añadió una cantidad apropiada de una solución de tiosulfato de sodio para interrumpir la reacción. Al sistema se le añadió una cantidad apropiada de acetato de etilo para la extracción y la separación líquida. La fase orgánica se lavó una vez con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA del 0 al 30 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2-10 (25 g, 51 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 656,3 [M+H]⁺.

25 Etapas 10: Síntesis del compuesto M2-11

A 0 °C, se añadió hidróxido de litio (2,7 g) a una solución del compuesto M2-10 (25 g) en tetrahidrofurano (180 ml)/agua (60 ml). La mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después de que se completase la reacción, se añadió una cantidad apropiada de ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH del sistema de reacción a aproximadamente 5. A continuación, se añadió una cantidad apropiada de

30

acetato de etilo para la extracción y la separación líquida. La fase orgánica se lavó una vez con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo M2-11 (23 g, 100 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 600,3 [M+H]⁺.

5 Etapa 11: Síntesis del compuesto M2-12

A 0 °C, se añadió DIEA (25 ml) a una solución del compuesto M2-11 (26 g), (S)-hexahidropiridazin-3-carboxilato de metilo (10,2 g) y HATU (19,8 g) en DMF (130 ml). La solución de reacción se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de que se completase la reacción, al sistema se le añadieron una cantidad apropiada de EA y agua para la extracción y la separación líquida. La fase acuosa se extrajo dos veces más con una cantidad apropiada de EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA al 60 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2-12 (25 g, 79 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 726,4 [M+H]⁺.

15 Etapa 12: Síntesis del compuesto M2-13

A 0 °C, se añadió gota a gota una solución acuosa (80 ml) de hidróxido de litio (2,1 g) a una solución del compuesto M2-12 (26 g) en THF (240 ml). La solución de reacción se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después de que se completase la reacción, se añadió una cantidad apropiada de ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH del sistema de reacción a aproximadamente 6. A continuación, se añadió una cantidad apropiada de acetato de etilo para la extracción y la separación líquida. La fase orgánica se lavó una vez con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo M2-13 (25 g, 99 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 712,5 [M+H]⁺.

25 Etapa 13: Síntesis del compuesto M2-14

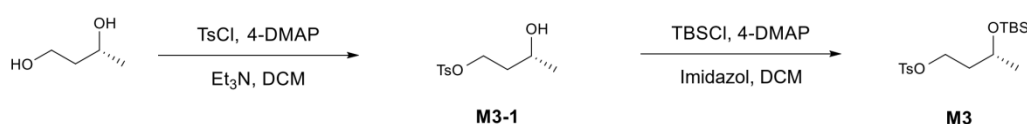
A 0 °C, se añadió EDCI (27,2 g) a una solución del compuesto M2-13 (25 g), HOBt (14,2 g) y DIEA (35 ml) en diclorometano (2 l). La solución de reacción se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después de que se completase la reacción, al sistema se le añadió agua para la extracción y la separación líquida. La fase orgánica se lavó una vez con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA del 0 al 50 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2-14 (18,3 g, 75 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 694,4 $[M+H]^+$.

Etapla 14: Síntesis del compuesto M2

- 5 El compuesto M2-14 (10 g), Sphos (1,8 g), $Pd_2(dba)_3$ (1,6 g), acetato de potasio (5,0 g) y 100 ml de tolueno se añadieron en un matraz de tres bocas de 250 ml. A continuación, el matraz se purgó con nitrógeno tres veces y se transfirió a un baño de hielo a 0 °C para su agitación. Posteriormente, al sistema de reacción se le añadió pinacolborano (15,7 ml) y, a continuación, el sistema de reacción se puso en un baño de
- 10 aceite a 60 °C y se agitó durante 4 h. Después de que se completase la reacción, al sistema de reacción se le añadió una cantidad apropiada de cloruro de amonio saturado para interrumpir la reacción. A continuación, se añadió EA para la extracción y la separación líquida. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El
- 15 concentrado se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA del 0 al 40 %/PE) para obtener el compuesto objetivo M2 (9,7 g, 97 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 694,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio M3:



20 Etapla 1: Síntesis del compuesto M3-1

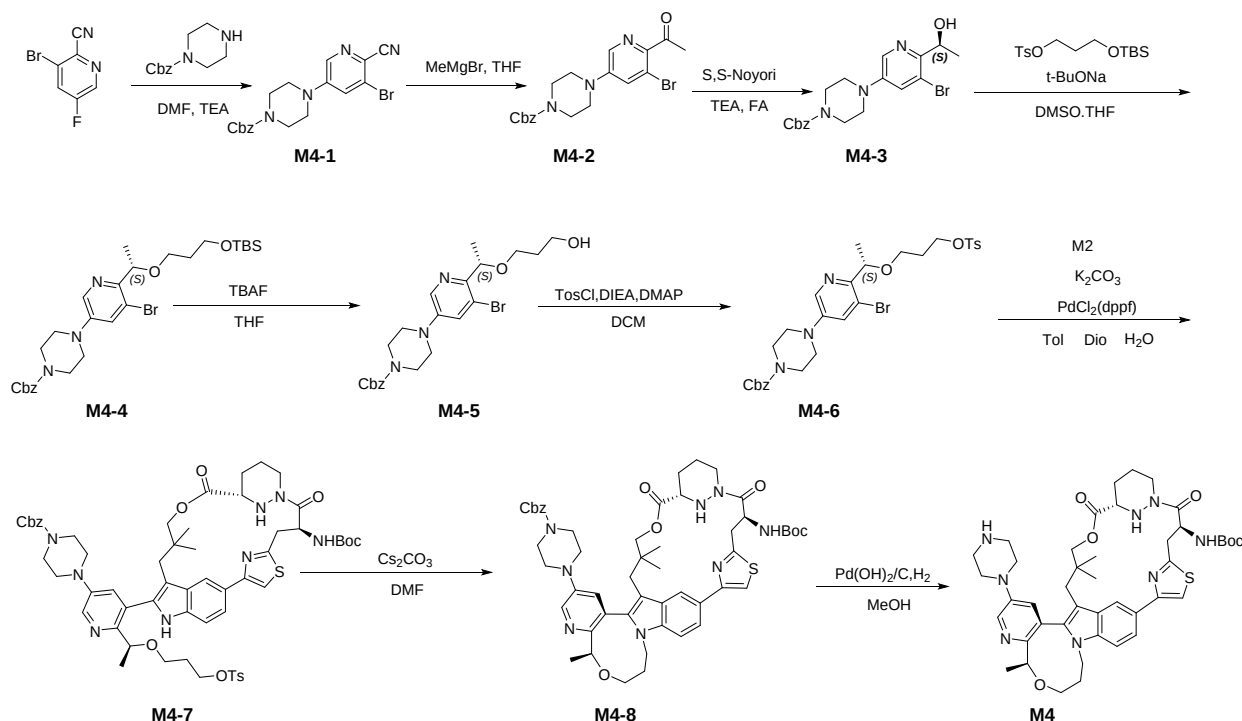
- El compuesto (S)-(+)-1,3-butanodiol (5,00 g), trietilamina (11,60 ml) y 4-DMAP (0,14 g) se añadieron secuencialmente a una solución de DCM (60,00 ml). Bajo protección con N_2 , la temperatura se enfrió a -20 °C. Se añadió lentamente gota a gota una solución de TsCl (11,63 g) disuelto en DCM (60,00 ml) durante 2 h. A continuación,
- 25 la mezcla se mantuvo a razón de -25 a -20 °C, se hizo reaccionar durante 3 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 18 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de DCM y se lavó dos veces con 50 ml de cloruro de sodio saturado.

Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 95:5 a 80:20) para obtener un líquido incoloro, que era el compuesto objetivo M3-1 (9,50 g, 70,09 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 245,32 $[M+H]^+$.

5 Etapa 2: Síntesis del compuesto M3

A temperatura ambiente, el compuesto M3-1 (9,50 g), 4-DMAP (0,24 g) e imidazol (6,62 g) se añadieron a DCM (80,00 ml). A continuación, bajo protección con N_2 , se añadió lentamente *terc*-butildimetilclorosilano (8,79 g), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3), se lavó con cloruro de sodio saturado (50 ml x 2), y las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 95:5 a 80:20) para obtener un líquido incoloro, que era el compuesto objetivo M3 (13,80 g, 98,97 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 359,43 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio M4:



Etapa 1: Síntesis del compuesto M4-1

En un matraz de tres bocas de 500 ml se añadieron 3-bromo-5-fluoropicolonitrilo

(25,00 g, 124,38 mmol), piperazin-1-carboxilato de bencilo (30,14 g, 136,82 mmol) y DMF (150,00 ml). Bajo protección con nitrógeno, se añadió gota a gota trietilamina (25,93 ml, 186,57 mmol) a 0 °C. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se vertió en agua enfriada con hielo, se agitó durante 30 min, se filtró por succión, se lavó con agua y se secó por succión. El sólido se suspendió con PE para obtener el compuesto M4-1 (46,50 g, 93,17 %). ESI-MS m/z: 402,23 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto M4-2

El compuesto M4-1 (46,50 g, 115,89 mmol) y tetrahidrofurano (465,00 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 1 l. Bajo protección con nitrógeno, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (108,16 ml, 3,00 mol/l, 324,48 mmol) a -25 °C. Después de que se completase la adición, la reacción se realizó a -20 °C durante 2 h, a continuación se vertió en una solución acuosa enfriada con hielo de cloruro de amonio. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N, se agitó durante 10 min, y se ajustó a pH 8 con carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó, se secó por evaporación rotatoria y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 4:1) para obtener el compuesto M4-2 (44,00 g, 90,77 %). ESI-MS m/z: 419,26 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto M4-3

En un matraz de tres bocas de 100 ml se añadió trietilamina (23,26 ml, 167,35 mmol). Bajo protección con nitrógeno, se añadió gota a gota ácido fórmico (7,70 g, 167,35 mmol) a 0 °C. Después de que se completase la adición, se añadió catalizador de Noyori (ss) (1,06 g, 1,67 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se añadió el compuesto M4-2 (14,00 g, 33,47 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 48 h, a continuación se secó por evaporación rotatoria, se añadió EA, se lavó con salmuera, se secó y se secó por evaporación rotatoria. El residuo se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 2:1) para obtener el compuesto M4-3 (14,00 g, 75,00 %). ESI-MS m/z: 421,32 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto M4-4

El compuesto M4-3 (4000,00 mg, 9,52 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propilo (9837,02 mg, 28,55 mmol), DMSO (100,00 ml) y THF (20,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 250 ml. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió en lotes *terc*-butóxido de sodio

(2286,46 mg, 23,79 mmol). El baño de hielo-agua se eliminó, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y una solución acuosa saturada fría de cloruro de amonio para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se separaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 75/25) para obtener el compuesto objetivo M4-4 (2630 mg, aceite de color ligeramente amarillo). ESI-MS m/z : 592,27, 594,27 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto M4-5

El compuesto M4-4 (6159,00 mg, 10,39 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (50,00 ml, 1,0 mol/l en THF) se añadieron en un matraz de una sola boca de 250 ml. Bajo protección con nitrógeno, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, a continuación se separó. La fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 90/10 a 75/25) para obtener el producto objetivo M4-5 (4820 mg, sustancia viscosa de color pardo claro-amarillo). ESI-MS m/z : 478,09, 480,06 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto M4-6

El compuesto M4-5 (4820,00 mg, 10,08 mmol), DCM (75,00 ml), DIEA (4,16 ml, 25,19 mmol) y DMAP (123,10 mg, 1,01 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 250 ml. Se añadió en lotes TosCL (2305,07 mg, 12,09 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de 1 h de reacción, se añadieron más cantidad de DMAP (1354,05 mg, 11,08 mmol) y TosCL (2305,07 mg, 12,09 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con una

solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, a continuación se separó. La fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 90/10 a 75/25) para obtener el compuesto objetivo

5 M4-6 (4650 mg, sustancia viscosa de color ligeramente amarillo-pardo). ESI-MS m/z: 632,16, 634,14 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis del compuesto M4-7

El compuesto M4-6 (4650,00 mg, 7,35 mmol), M2 (5099,10 mg, 7,35 mmol), tolueno (75,00 ml), dioxano (25,00 ml), agua (25,00 ml), K_2CO_3 (2539,95 mg,

10 18,38 mmol) y $[PdCl_2(dppf)] \cdot CH_2Cl_2$ (600,31 mg, 0,74 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 250 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo reaccionar a razón de 60 °C a 65 °C. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa

15 saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, a continuación se separó. La fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 500/15) para obtener el compuesto objetivo M4-7 (8320 mg, sólido espumoso de color ligeramente amarillo).

Etapa 8: Síntesis del compuesto M4-8

El compuesto M4-7 (8228,00 mg, 7,35 mmol), DMF (100,00 ml) y Cs_2CO_3 (4790,01 mg, 14,70 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 500 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo reaccionar a 60-65 °C. Después de que se completase la reacción,

25 según se controló por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se recogió. El filtrado recogido se enfrió en un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota hielo-agua, un polvo sólido de color blanquecino precipitó. Se realizó la filtración, y la torta de filtro se recogió, se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, a continuación se separó. La fase orgánica se concentró para obtener un

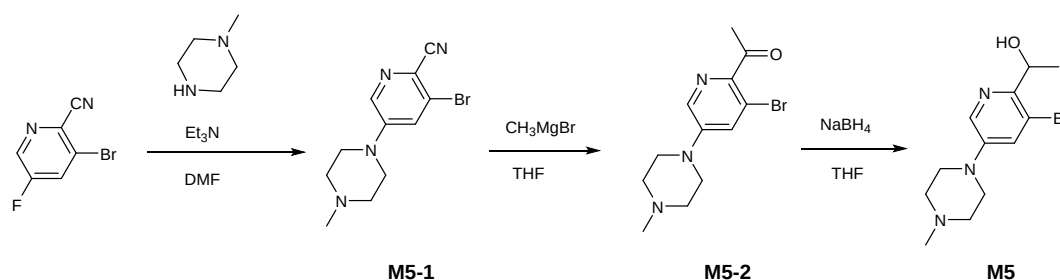
30 producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para obtener el compuesto objetivo M4-8 (6760 mg,

sólido espumoso de color ligeramente amarillo). ESI-MS m/z : 947,61 $[M+H]^+$.

Etapas 9: Síntesis del compuesto M4

El compuesto M4-8 (6760,00 mg, 7,14 mmol) y MeOH (110,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 500 ml. El matraz se purgó con nitrógeno, a continuación se añadió $Pd(OH)_2/C$ (4009,14 mg, 10 %, 2,85 mmol).
 Después de la purga con nitrógeno de nuevo, la atmósfera se purgó con hidrógeno usando un globo de hidrógeno, y la reacción se realizó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se recogió, se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 85/15) para obtener el compuesto objetivo M4 (4270 mg, sólido espumoso de color beige). ESI-MS m/z : 813,54 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio M5:



15 Etapas 1: Síntesis del compuesto M5-1

Se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoropicolinonitrilo (25,00 g) y N-metilpiperazina (13,70 g) a DMF (125,00 ml). A continuación, en condiciones de protección con N_2 y baño de hielo-agua, se añadió lentamente en lotes trietilamina (22,50 ml). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se añadió lentamente en lotes a 500 ml de hielo-agua, un sólido de color blanco precipitó. A continuación, el sólido se suspendió con agua (500 ml x 3), se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto objetivo M5-1 (30,60 g, 87,50 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 281,2, 283,2 $[M+H]^+$.

25 Etapas 2: Síntesis del compuesto M5-2

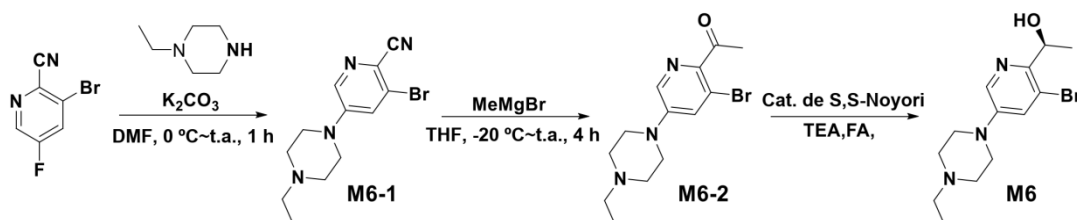
El compuesto M5-1 (30,60 g) se añadió a THF (300,00 ml). A continuación, bajo protección con N_2 , la temperatura se mantuvo a razón de -25 a -15 °C. Se añadió lentamente en lotes bromuro de metilmagnesio (108,90 ml, 3,00 mol/l), y la mezcla se

mantuvo a razón de -20 °C a -10 °C y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se añadió lentamente a 800 ml de HCl 1 M para interrumpir la reacción. A continuación, se añadió bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH a razón de 8 a 9. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3 a 88:12) para obtener el compuesto objetivo M5-2 (17,90 g, 55,16 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 298,2, 300,2 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto M5

El compuesto M5-2 (7,80 g) se añadió a THF (80,00 ml) y MeOH (20,00 ml). A continuación, en condiciones de protección con N₂ y baño de hielo-agua, se añadió lentamente en lotes NaBH₄ (1,29 g). La mezcla se hizo reaccionar durante 1 h en el baño de hielo-agua mientras se mantuvo la temperatura a razón de 0 °C a 10 °C. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de HCl 1 M para interrumpir la reacción (aproximadamente el 25 % del complejo se inactivó). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo para disociar el producto objetivo. Se añadió una solución saturada de carbonato de sodio para ajustar el pH a razón de 9 a 10. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (60 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3 a 88:12) para obtener el compuesto objetivo M5 (7,00 g, 89,14 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 300,2, 302,2 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio M6:



Etapas 1: Síntesis del compuesto M6-1

El compuesto 3-bromo-5-fluoropicolinonitrilo (99,0 g, 492,5 mmol) y carbonato de potasio (102,1 g, 738,8 mmol) se añadieron a 600 ml de DMF. La mezcla se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió lentamente etilpiperazina (67,5 g, 591,1 mmol). La

reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se vertió en 3 l de hielo picado. Un sólido se eliminó por precipitación con agitación. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua (500 ml x 3). A continuación, el sólido se disolvió en 1000 ml de DCM, se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El concentrado se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. Se obtuvo el compuesto objetivo M6-1 (132,9 g). ESI-MS m/z: 295,05, 297,05 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto M6-2

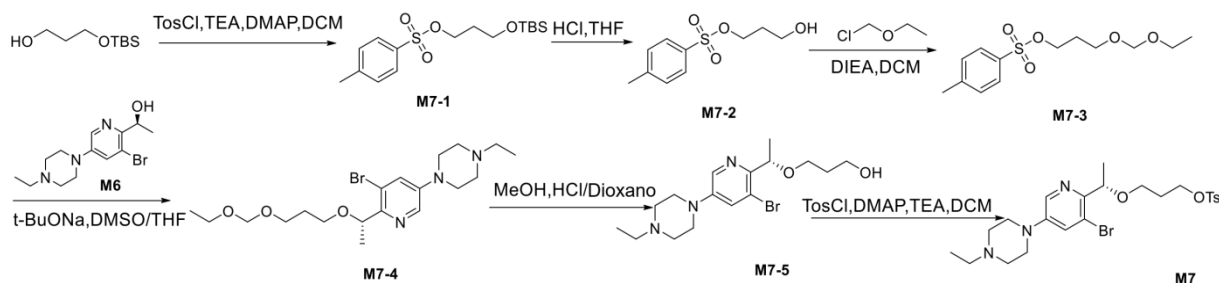
El compuesto M6-1 (134,0 g, 453,9 mmol) se disolvió en 2100 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -30 °C. A continuación, se añadió gota a gota MeMgBr (453 ml, 1362 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se mantuvo a razón de 0 °C a 5 °C y se hizo reaccionar durante 4 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió a 2,5 l de ácido clorhídrico diluido 1 N para la interrupción y se agitó durante media hora. A continuación, se añadió bicarbonato de sodio sólido para ajustar el pH del sistema a 7-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1000 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto en bruto, que era el compuesto objetivo M6-2 (132,0 g). Este se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 312,02, 314,11 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto M6

En un matraz de tres bocas de 2000 ml se añadió trietilamina (868 ml, 6246 mmol) bajo protección con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente ácido fórmico (31,4 g, 832 mmol). A continuación, se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (10,5 g, 16,6 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 15 min, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El compuesto M6-2 (130 g, 416 mmol) se añadió, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 64 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo M6 (109 g). ESI-MS m/z : 314,03, 316,07 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio M7:



5 Etapa 1: Síntesis del compuesto M7-1

El compuesto 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol (200,00 g, 1050,67 mmol), diclorometano (1000,00 ml), trietilamina (292,08 ml, 2101,34 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (6,42 g, 52,53 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 3 l. Se añadió en lotes cloruro de *p*-toluenosulfonilo (210,32 g, 1103,20 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por TLC, la solución de reacción se diluyó con diclorometano y se vertió en una solución saturada de NH_4Cl para la interrupción. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y finalmente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El resultante se concentró a presión reducida, se enfrió y las impurezas sólidas precipitaron. Se añadió éter de petróleo, y la mezcla se filtró. La torta de filtro se aclaró con éter de petróleo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto objetivo M7-1 (327,00 g).

Etapa 2: Síntesis del compuesto M7-2

El compuesto M7-1 (367,00 g, 1065,18 mmol) y tetrahidrofurano (1000,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 3 l. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (44,38 ml, 12,00 mol/l, 532,59 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo para la interrupción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto objetivo M7-2 (180,00 g).

Etapa 3: Síntesis del compuesto M7-3

El compuesto M7-2 (151,20 g, 656,59 mmol), diclorometano (800,00 ml), y N,N-diisopropiletilamina (173,62 ml, 1050,54 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 3 l. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota clorometil etil éter (97,47 ml, 1050,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LC-MS controló el material de partida restante. Se añadieron más cantidad de N,N-diisopropiletilamina (32,55 ml, 196,98 mmol) y clorometil etil éter (18,27 ml, 196,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con diclorometano y se vertió en agua para la interrupción. La capa orgánica se lavó con agua y dos veces con salmuera saturada, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A la capa orgánica se le añadió carbono activado (40 g), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto objetivo M7-3 (169,1 g).

Etapa 4: Síntesis del compuesto M7-4

El intermedio M6 (17,70 g, 56,33 mmol), dimetilsulfóxido (130,00 ml), tetrahidrofurano (26,00 ml) y M7-3 (16,24 g, 56,33 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 500 ml. A 10 °C, se añadió en lotes *terc*-butóxido de sodio (8,12 g, 84,49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El control con LC-MS mostró el material de partida restante. Se añadieron más cantidad de M7-3 (21,12 g, 73,23 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (7,04 g, 73,23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto objetivo M7-4 (30,0 g). ESI-MS m/z: 430,2 [M+H]⁺.

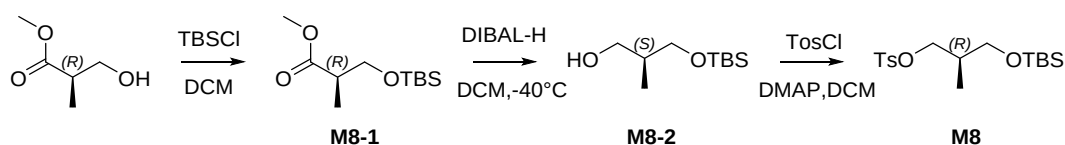
Etapa 5: Síntesis del compuesto M7-5

El compuesto M7-4 (30,00 g, 69,71 mmol) y metanol (150,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 500 ml. A 0 °C, se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (90,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron agua y diclorometano para la retroextracción. La capa acuosa se ajustó a un pH de 8 a 9 con NaHCO₃ saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto objetivo M7-5 (21,7 g). ESI-MS m/z: 372,2 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto M7

El compuesto M7-5 (20,70 g, 55,60 mmol), diclorometano (100,00 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,34 g, 2,78 mmol) y trietilamina (15,46 ml, 111,20 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 500 ml. A 0 °C, se añadió en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (13,78 g, 72,28 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto objetivo M7 (21,9 g). ESI-MS m/z: 526,2 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio M8:



Etapa 1: Síntesis del compuesto M8-1

El compuesto D-β-hidroxiisobutirato de (-)-metilo (5,00 g) e imidazol (5,76 g) se añadieron secuencialmente a una solución de DCM (50,00 ml). Bajo protección con N₂, la temperatura se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente gota a gota TBSCl (7,66 g). A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de cloruro de amonio para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con 50 ml de cloruro de sodio saturado y se secó por evaporación

rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener un líquido incoloro, que era el compuesto objetivo M8-1 (9,70 g, 98,62 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 233,15 $[M+H]^+$.

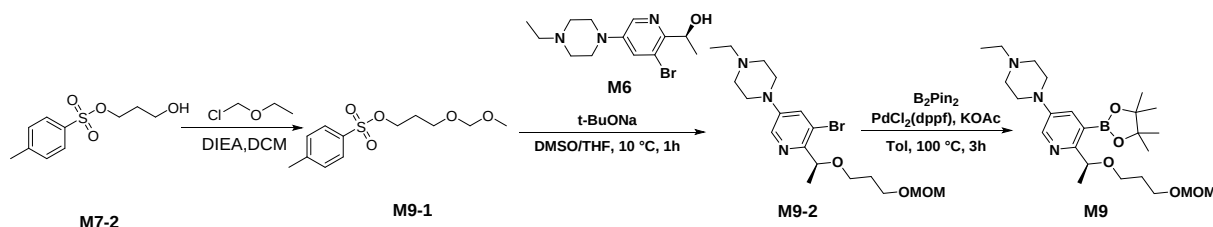
Etapas 2: Síntesis del compuesto M8-2

5 El compuesto M8-1 (4,0 g) se disolvió en THF (40 ml). La temperatura se enfrió a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota DIBAL-H (51,64 ml, 1 M en *n*-hexano). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. Se añadió agua (20 ml) para interrumpir la reacción. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se purificaron por
10 cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo M8-2 (2,28 g, 64,81 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 205,38 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Síntesis del compuesto M8

A temperatura ambiente, el compuesto M8-2 (2,28 g) y 4-DMAP (2,18 g) se añadieron a DCM (80,00 ml). A continuación, bajo protección con N_2 , se añadió
15 lentamente *tert*-butildimetilclorosilano (2,76 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de DCM y se lavó dos veces con 50 ml de cloruro de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para
20 obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo M8 (3,26 g, 81,50 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 359,57 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio M9:



25 Etapas 1: Síntesis del compuesto M9-1

El compuesto M7-2 (5,70 g, 24,75 mmol), diclorometano (80,00 ml), y *N,N*-diisopropiletilamina (8,62 ml, 49,50 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 3 l. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se enfrió a

0 °C, y se añadió gota a gota clorometil metil éter (2,23 ml, 29,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con diclorometano, se vertió en agua para la interrupción, se lavó dos veces con salmuera saturada, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna para obtener el producto objetivo M9-1 (3,6 g).

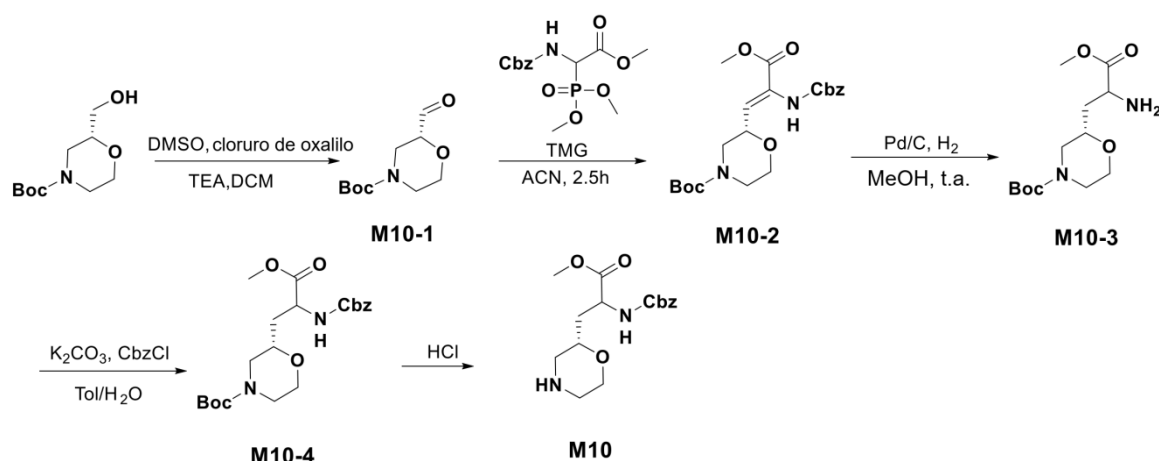
Etapas 2: Síntesis del compuesto M9-2

El compuesto M6 (8,00 g, 26,65 mmol) y el compuesto M9-1 (14,62 g, 53,30 mmol) se disolvieron en DMSO (50,00 ml) y THF (10,00 ml). Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se enfrió a 10 °C, a continuación se añadió t-BuONa (6,40 g, 66,62 mmol). La reacción se realizó a 10 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo M9-2 (14,1 g). ESI-MS m/z: 401,13, 402,22 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto M9

El compuesto M9-2 (6,00 g, 14,91 mmol), B₂Pin₂ (5,68 g, 22,37 mmol), [PdCl₂(dppf)]·CH₂Cl₂ (1,22 g, 1,49 mmol) y acetato de potasio (4,39 g, 44,74 mmol) se disolvieron en tolueno (60,00 ml). Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo M9 (13 g). ESI-MS m/z: 463,32, 464,33 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio M10:



Etapas 1: Síntesis del compuesto M10-1

Se disolvió DMSO (14,69 ml, 207,12 mmol) en DCM (350,00 ml) y se enfrió a -78 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (8,76 ml, 103,56 mmol) en DCM (20,00 ml) (asegurándose de que la temperatura fuera inferior a -60 °C durante la adición). Después de que se completara la adición, la mezcla se hizo reaccionar a -78 °C durante 30 min. A continuación, se añadió lentamente una solución de (R)-N-Boc-2-hidroximetilmorfolina en DCM (50,00 ml), y la reacción se continuó a -78 °C durante 2 h. A continuación, se añadió lentamente TEA (38,39 ml, 276,16 mmol) (asegurándose de que la temperatura fuera inferior a -60 °C durante la adición), y la mezcla se hizo reaccionar a -78 °C durante 30 min, a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y a continuación se extrajo de nuevo con DCM y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo M10-1 (16 g), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapas 2: Síntesis del compuesto M10-2

El compuesto M10-1 (14,50 g, 67,36 mmol) y el compuesto Z- α -fosfonoglicinato de ($\pm$)-trimetilo (26,78 g, 80,84 mmol) se disolvieron en ACN (300,00 ml) y se enfriaron a 10 °C. A continuación, se añadió TMG (16,94 ml, 134,73 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 10 °C durante 30 min, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. La mezcla se concentró directamente y se purificó por cromatografía en columna de carga húmeda para obtener el compuesto objetivo M10-2

(26 g).

Etapas 3: Síntesis del compuesto M10-3

El compuesto M10-2 (26,00 g, 61,84 mmol) se disolvió en MeOH (300,00 ml). Se añadió Pd/C (6,58 g, 61,84 mmol), seguido de unas gotas de HOAc (0,18 ml, 3,09 mmol) (para acelerar la reacción). La mezcla se purgó con hidrógeno 5 veces y se hizo reaccionar a 65 °C durante una noche. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se filtró y se concentró directamente para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo M10-3 (24 g). ESI-MS m/z: 288,17, 289,29 [M+H]⁺.

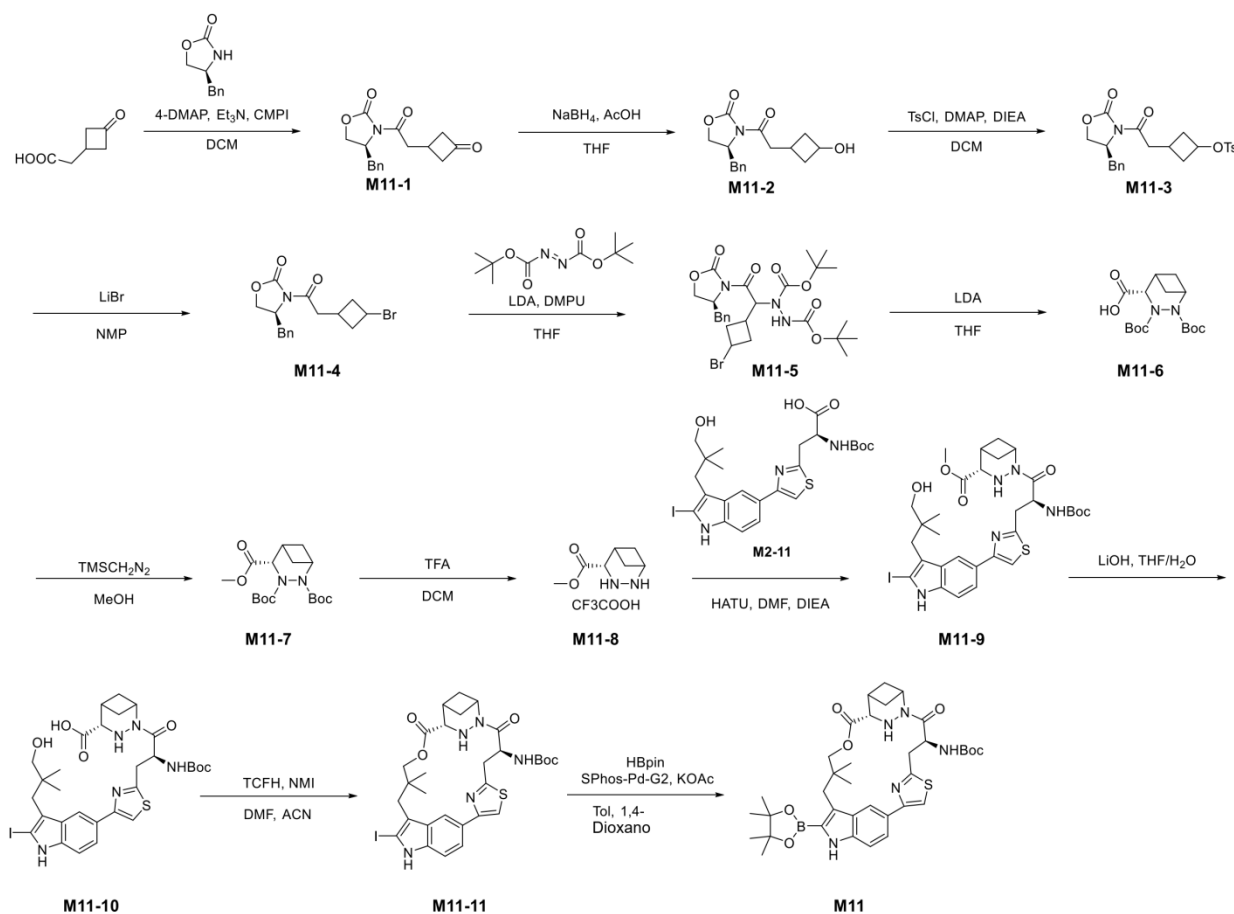
Etapas 4: Síntesis del compuesto M10-4

El compuesto M10-3 (24,00 g, 83,24 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (150,00 ml) y H₂O (150,00 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron K₂CO₃ (34,51 g, 249,71 mmol) y CbzCl (17,57 ml, 124,85 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió cloruro de amonio saturado para la interrupción, seguido de la extracción con EA y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo M10-4 (28 g). ESI-MS m/z: 422,21, 423,19 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto M10

El compuesto M10-4 (26,00 g, 61,54 mmol) se disolvió en DCM (80,00 ml). A continuación, se añadió HCl (4 M/dioxano) (80,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron bicarbonato de sodio y DCM para la extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo M10 (12,8 g). ESI-MS m/z: 322,15, 323,18 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio M11:



Etapas 1: Síntesis del compuesto M11-1

Se añadieron secuencialmente ácido 2-(3-oxociclobutil)acético (4,5 g, 35,12 mmol), (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (7,47 g, 42,15 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,43 g, 3,51 mmol), trietilamina (14,65 ml, 105,36 mmol) y DCM (90,00 ml) en un matraz de tres bocas de 250 ml. Bajo protección con nitrógeno y enfriamiento con un baño de hielo-agua, se añadió lentamente en lotes yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (15,25 g, 59,71 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 100 ml de agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (60 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto M11-1. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-1 (10,00 g, líquido de color amarillo pálido). ESI-MS m/z: 288,42 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto M11-2

El compuesto M11-1 (10,00 g, 34,81 mmol), ácido acético glacial (3,98 ml, 69,61 mmol) y THF (90,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 250 ml. Bajo protección con nitrógeno y enfriamiento con un baño de hielo-agua, se añadió lentamente en lotes borohidruro de sodio (1,05 g, 27,84 mmol). La
5 reacción se realizó en el baño de hielo-agua durante 2,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gota a gota cloruro de amonio saturado (20 ml) para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (60 ml x 3) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto. El
10 producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto objetivo M11-2 (10,00 g, líquido de color amarillo pálido). ESI-MS m/z: 290,41 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto M11-3

El compuesto M11-2 (10,00 g, 34,56 mmol), DIEA (8,57 ml, 51,84 mmol) y DMAP (3,38 g, 27,65 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de DCM anhidro
15 (90,00 ml). Bajo protección con N₂, la temperatura se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente TsCl (7,91 g, 41,48 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3) y se lavó con
20 cloruro de sodio saturado (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-3 (14,10 g, líquido de color amarillo pálido). ESI-MS m/z: 444,52 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto M11-4

El compuesto M11-3 (14,00 g, 31,56 mmol), bromuro de litio (5,47 g, 63,12 mmol) y NMP (140,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 250 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de
25 reacción se añadió lentamente a 60 ml de hielo-agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de
30

sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto M11-4. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-4 (11,00 g, líquido de color amarillo pálido). ESI-MS m/z : 353,24, 355,21 $[M+H]^+$.

5 Etapa 5: Síntesis del compuesto M11-5

El compuesto M11-4 (7,50 g, 21,29 mmol), N,N-dimetilpropilenourea (5,15 ml, 42,59 mmol) y THF (120,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 250 ml. Bajo protección con nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió lentamente gota a gota LDA (2 M en THF/hexano) (13,84 ml, 27,68 mmol). La temperatura se mantuvo y se hizo reaccionar durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (5,88 g, 25,55 mmol) en THF (10,00 ml). La reacción se continuó a razón de -78 a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 200 ml de hielo-agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto M11-5. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-5 (12,00 g, sólido de color blanco). ESI-MS m/z : 583,52 $[M+H]^+$.

20 Etapa 6: Síntesis del compuesto M11-6

El compuesto M11-5 (11,50 g, 19,74 mmol) y THF (200,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 500 ml. Bajo protección con nitrógeno, se añadió lentamente gota a gota LDA (2 M en THF/hexano) (13,82 ml, 27,64 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 4 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 100 ml de agua para la interrupción. A continuación, se añadió hidróxido de litio monohidrato (2,48 g, 59,22 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a razón de 5 a 6. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un

producto en bruto del compuesto M11-6. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-6 (2,20 g). ESI-MS m/z : 343,27 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis del compuesto M11-7

5 El compuesto M11-6 (2,20 g, 6,43 mmol) y MeOH (30,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. En condiciones de protección con nitrógeno y baño de hielo-agua, se añadió lentamente trimetilsilildiazometano (16,06 ml, 2,00 mol/l, 32,13 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que se completase la reacción,
10 según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 0,3 ml de ácido acético para la interrupción. A continuación, se añadió bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH a razón de 8 a 9. La mezcla se extrajo con EA (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un
15 producto en bruto del compuesto M11-7. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-7 (0,78 g, líquido de color amarillo pálido). ESI-MS m/z : 357,43 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis del compuesto M11-8

El compuesto M11-7 (0,78 g, 2,28 mmol) y DCM (9,00 ml) se añadieron
20 secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. En condiciones de protección con nitrógeno y baño de hielo-agua, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (3,00 ml). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró para eliminar el disolvente. A continuación,
25 a la solución de reacción se le añadieron lentamente 10 ml de metil *terc*-butil éter, y un sólido de color blanco precipitó tras la ultrasonificación. Posteriormente, se añadieron 10 ml de n-hexano para lograr suficiente cristalización. A continuación, la mezcla se filtró y se secó para obtener el producto objetivo M11-8 (0,41 g, sólido de color blanco). ESI-MS m/z : 157,24 $[M+H]^+$.

30 Etapa 9: Síntesis del compuesto M11-9

El compuesto M2-11 (600,00 mg, 1,00 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,83 ml,

5,00 mmol) y DMF (15,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Bajo protección con nitrógeno a 0 °C, se añadió HATU (951,45 mg, 2,50 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar durante 20 min. A continuación, se añadió M11-8 (384,6 mg, 1,00 mmol). La mezcla se calentó a 25 °C y se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 20 ml de hielo-agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto M11-9. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-9 (704,00 mg, sólido de color amarillo pálido). ESI-MS m/z: 738,21 [M+H]⁺.

Etapas 10: Síntesis del compuesto M11-10

El compuesto M11-9 (0,88 g, 2,98 mmol) y THF (12,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. En condiciones de protección con nitrógeno y baño de hielo-agua, se añadió lentamente una solución acuosa (4,00 ml) de hidróxido de litio monohidrato (0,13 g, 2,98 mmol) disuelto en agua. La reacción se realizó en el baño de hielo-agua durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a razón de 5 a 6. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto M11-10. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-10 (0,5 g, sólido espumoso de color blanco). ESI-MS m/z: 724,65 [M+H]⁺.

Etapas 11: Síntesis del compuesto M11-11

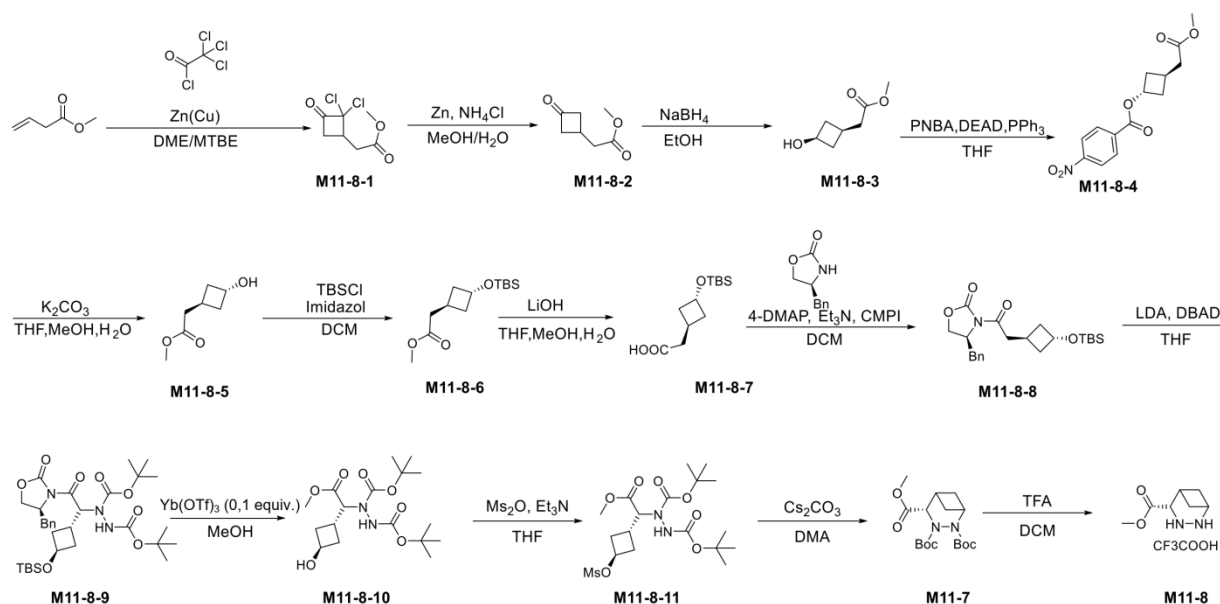
El compuesto M11-10 (470,00 mg, 0,64 mmol), N-metilimidazol (159,97 mg, 1,95 mmol), DMF (5,00 ml) y acetonitrilo (3,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió lentamente en lotes hexafluorofosfato de

N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (23,29 mg, 0,08 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 0,5 h con mantenimiento de la temperatura. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 20 ml de hielo-agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado y bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto M11-11. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11-11 (200,00 mg, sólido de color blanco). ESI-MS m/z: 706,65 [M+H]⁺.

Etapas 12: Síntesis del compuesto M11

El compuesto M11-11 (200,00 mg, 0,28 mmol), Sphos-Pd-G2 (10,22 mg, 0,01 mmol), acetato de potasio (97,35 mg, 0,99 mmol), tolueno (4,50 ml) y 1,4-dioxano (1,50 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 50 ml. A continuación, en condiciones de protección con N₂ y baño de hielo-agua, se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,33 ml, 2,27 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 10 ml de cloruro de amonio saturado para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo con EA (20 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado y bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto M11. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo M11 (80,00 mg, sólido de color blanco). ESI-MS m/z: 706,69 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio M11-8:



Etapas 1: Síntesis del compuesto M11-8-1

En un matraz de cuatro bocas de 5000 ml se añadieron secuencialmente 3-butenato de metilo (98,00 g, 978,87 mmol), etilenglicol dimetil éter (500,00 ml), metil *tert*-butil éter (2500,00 ml) y Zn(Cu) (189,32 g, 1468,30 mmol). El matraz se purgó y se protegió con nitrógeno. La mezcla se enfrió con un baño de agua fría y se añadió gota a gota cloruro de tricloroacetilo (373,78 g, 2055,62 mmol), mientras que la temperatura se mantuvo a razón de 20 °C a 25 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar durante una noche. La solución de reacción se filtró y se lavó con MTBE (400 ml x 3). El filtrado se concentró a sequedad. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE a PE/EA = 16/1) para obtener 297,5 g de un líquido de color amarillo claro-pardo, que era el producto en bruto del compuesto M11-8-1, usado directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapas 2: Síntesis del compuesto M11-8-2

El compuesto M11-8-1 (295,50 g, contenido al 69,9 %, 978,73 mmol), metanol (1500,00 ml), agua (1500,00 ml) y cloruro de amonio (261,76 g, 4893,66 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 5000 ml. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió en lotes Zn/polvo de cinc (192,00 g, 2936,20 mmol), mientras se mantuvo la temperatura a razón de 10 °C a 25 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar durante 5 h, a continuación, la mezcla se dejó en reposo durante una noche. Después de que se

completase la reacción, la solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para eliminar el metanol. El concentrado se disolvió añadiendo 250 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 300 ml de salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se
5 filtraron y se concentraron para obtener 109,5 g de un líquido de color pardo pálido, que era el producto en bruto del compuesto M11-8-2, usado directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapa 3: Síntesis del compuesto M11-8-3

El compuesto M11-8-2 (108,00 g, 759,75 mmol) y etanol (800,00 ml) se añadieron
10 secuencialmente en un matraz de tres bocas de 2000 ml. Bajo protección con nitrógeno y enfriamiento con un baño de hielo-agua, se añadió en lotes borohidruro de sodio (12,93 g, 341,89 mmol), mientras que la temperatura se mantuvo a razón de 0 °C a 5 °C. Después de que se completase la adición, la reacción se mantuvo a razón de 0 °C a 5 °C. Después de controlar la finalización de la reacción, se añadió lentamente una
15 solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) para interrumpir la reacción. A continuación, la solución de reacción se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Al residuo concentrado se le añadió agua (300 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (250 ml x 3) y la separación líquida. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 250 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se
20 separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se secaron por evaporación rotatoria para obtener 89,3 g de un líquido, que era el compuesto M11-8-3.

Etapa 4: Síntesis del compuesto M11-8-4

El compuesto M11-8-3 (30,20 g, 209,48 mmol), tetrahidrofurano (500,00 ml), trifenilfosfina (65,94 g, 251,37 mmol) y ácido p-nitrobenzoico (42,01 g, 251,37 mmol) se
25 añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 1000 ml. A continuación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (43,78 g, 251,37 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se concentró. Cuando precipitó un sólido, se añadió MTBE, y la concentración se continuó (100 ml x 2). A continuación, se
30 añadió MTBE (300 ml), y la mezcla se agitó y se suspendió durante 10 min. Se añadió PE (150 ml), y la mezcla se agitó y se suspendió durante 1 h. La mezcla se filtró y se

secó por succión. La torta de filtro se lavó con una mezcla de MTBE/PE = 1/1, y el filtrado se recogió. El filtrado se secó por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía en columna para obtener 49,5 g de un sólido de color ligeramente amarillo, que era el compuesto M11-8-4. ESI-MS m/z: 294,09 [M+H]⁺.

5 Etapa 5: Síntesis del compuesto M11-8-5

El compuesto M11-8-4 (50,50 g, 172,19 mmol), metanol (500,00 ml), tetrahidrofurano (250,00 ml), agua (60,00 ml) y carbonato de potasio (23,80 g, 172,19 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 500 ml. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. La
10 solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para obtener un residuo concentrado. Al residuo concentrado se le añadió agua fría (400 ml), seguido de la extracción con diclorometano y la separación líquida (250 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para obtener 21,8 g de un líquido incoloro, que
15 era el compuesto M11-8-5.

Etapa 6: Síntesis del compuesto M11-8-6

El compuesto M11-8-5 (43,00 g, 298,26 mmol) y DCM/diclorometano (450,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 1000 ml. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua por debajo de 5 °C. Se añadieron
20 DMAP/4-dimetilaminopiridina (3,64 g, 29,83 mmol) e imidazol (22,34 g, 328,09 mmol). A continuación, se añadió TBSCl/*tert*-butildimetilclorosilano (47,20 g, 313,18 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se mantuvo a razón de 0 °C a 5 °C y se agitó durante 3 h. Después de controlar la finalización de la reacción, la mezcla se lavó secuencialmente con 300 ml de agua y 200 ml de una solución acuosa
25 saturada de cloruro de sodio y se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para eliminar el agente de secado. El filtrado se concentró a sequedad para obtener 77 g de un líquido de color ligeramente amarillo, que era el compuesto M11-8-6.

Etapa 7: Síntesis del compuesto M11-8-7

30 El compuesto M11-8-6 (2,60 g, 10,06 mmol), tetrahidrofurano (10,00 ml), metanol (10,00 ml) y agua (10,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas

de 100 ml. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,63 g, 15,09 mmol). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 20 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en un baño de agua a razón de 35 a 40 °C para eliminar el THF y el metanol. Se añadieron 20 ml más de agua, seguido de la extracción con 30 ml de acetato de etilo y la separación líquida; la fase orgánica se desechó. La fase acuosa se recogió y se añadió gota a gota ácido clorhídrico diluido 1 N para ajustar el pH a razón de aproximadamente 3 a 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2) y se separó. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener 2,2 g de un líquido incoloro, que era el compuesto M11-8-7.

Etapas 8: Síntesis del compuesto M11-8-8

El compuesto M11-8-7 (57,30 g, 234,45 mmol), (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (45,70 g, 257,89 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,86 g, 23,44 mmol), trietilamina (97,76 ml, 703,35 mmol) y diclorometano (860,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 2000 ml. La mezcla se enfrió con un baño de agua fría y se añadió en lotes CMPI/yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (71,88 g, 281,34 mmol), mientras que la temperatura se mantuvo a razón de 20 °C a 25 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla se hizo reaccionar a razón de 20 °C a 25 °C durante 2 h. El control por TLC mostró la conversión completa del material de partida. La reacción se interrumpió con 500 ml de agua, se extrajo con DCM (400 ml x 2) y se lavó con cloruro de sodio saturado (500 ml x 2). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se separó por cromatografía en columna para obtener 79,2 g de una sustancia viscosa de color ligeramente amarillo, que era el compuesto M11-8-8. ESI-MS m/z: 404,2 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto M11-8-9

El compuesto M11-8-8 (76,20 g, 188,81 mmol) y tetrahidrofurano (750,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 2 l. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo seco-etanol por debajo de -78 °C. Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2 M en THF/hexano) (122,72 ml, 2,00 mol/l, 245,45 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó y se hizo

reaccionar a esa temperatura. Después de 1 h de reacción, se añadió una solución de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (52,17 g, 226,57 mmol) en tetrahidrofurano (100,00 ml). La mezcla se hizo reaccionar a -78 °C durante 1 h hasta que se completó la reacción. La solución de reacción se añadió a 1000 ml de una solución acuosa fría de 5 cloruro de amonio y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3) y se separó. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (500 ml x 2) y se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para eliminar el agente de secado. El filtrado se concentró. Se añadió 10 gel de sílice para la preparación de muestras y la elaboración de arena. El residuo se separó por cromatografía en columna (PE a PE/EA = 88:12) para obtener, después de la concentración, 105,8 g de un sólido espumoso de color blanco, que era el compuesto M11-8-9. ESI-MS m/z: 634,3 [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto M11-8-10

El compuesto M11-8-9 (95,00 g, 149,88 mmol) y metanol (400,00 ml) se añadieron 15 secuencialmente en un matraz de tres bocas de 1 l. Bajo protección con nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió trifluorometanosulfonato de iterbio (9,30 g, 14,99 mmol). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a esa temperatura durante 50 h. La reacción se completó. La solución de reacción se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna para obtener 52,00 g de un sólido espumoso de color 20 blanco, que era el compuesto M11-8-10. ESI-MS m/z: 175,2 [M+H]⁺.

Etapa 11: Síntesis del compuesto M11-8-11

El compuesto M11-8-10 (42,00 g, 112,17 mmol), tetrahidrofurano (630,00 ml) y trietilamina (46,77 ml, 336,51 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 2000 ml. La mezcla se enfrió con un baño de agua y se añadió 25 Ms₂O/anhídrido metanosulfónico (25,40 g, 145,82 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. El control por TLC mostró la conversión completa del material de partida. La solución de reacción se lavó secuencialmente con 400 ml de agua y 400 ml de salmuera saturada y se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 50,0 g de un aceite de color 30 amarillo pálido, que era el compuesto M11-8-11. ESI-MS m/z: 453,2 [M+H]⁺.

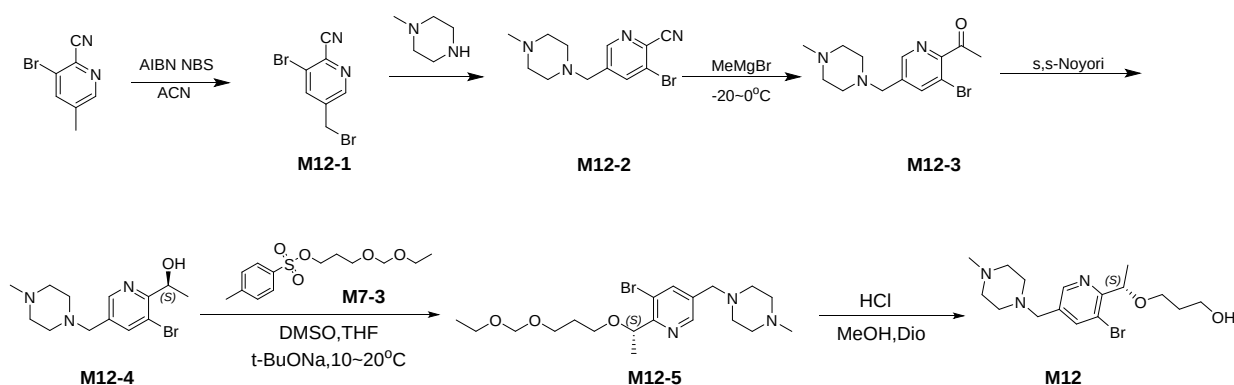
Etapa 12: Síntesis del compuesto M11-7

El compuesto M11-8-11 (50,00 g, 110,49 mmol), N,N-dimetilacetamida (500,00 ml) y carbonato de cesio (90,00 g, 276,23 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 1000 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo reaccionar a razón de 60 °C a 65 °C durante de 1 a 1,5 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se añadió a 500 g de hielo-agua, se agitó, a continuación se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 3) y se separó. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado (300 ml x 5), se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para obtener 27,5 g de una sustancia viscosa de color amarillo claro-pardo, que era el compuesto M11-7. ESI-MS m/z: 357,43 [M+H]⁺.

Etapas 13: Síntesis del compuesto M11-8

El compuesto M11-7 (27,50 g, 77,16 mmol) se añadió a diclorometano (82,50 ml). A continuación, en condiciones de protección con N₂ y baño de hielo-agua, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (82,50 ml). La reacción se realizó a 25 °C durante 4 h hasta que se consumió el material de partida. La mayor parte del disolvente se evaporó de la solución de reacción a 30 °C, y se eliminó una gran cantidad de ácido trifluoroacético con una bomba de aceite. A continuación, se añadieron 100 ml de MTBE, y un sólido precipitó tras la ultrasonificación. Posteriormente, se añadieron 100 ml de n-hexano para la suspensión. A continuación, la mezcla se filtró, y el sólido se secó por succión para obtener 18,4 g, que era el compuesto M11-8. ESI-MS m/z: 157,24 [M+H]⁺.

Síntesis del intermedio M12



25 Etapas 1: Síntesis del compuesto M12-1

El compuesto 3-bromo-5-metil-piridin-2-carbonitrilo (5 g, 25,38 mmol) se disolvió en tetracloruro de carbono (100 ml). Se añadieron N-bromosuccinimida (4,52 g, 25,38 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,42 g, 2,54 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se diluyó con EA y agua, se extrajo dos veces con EA y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto M12-1 (5,94 g). ESI-MS m/z: 274,97 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto M12-2

El compuesto M12-1 (5,94 g, 21,53 mmol) y metilpiperazina (3,23 g, 32,29 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (60 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (10,67 ml, 64,58 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, la mezcla se combinó directamente con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto M12-2 (2,82 g). ESI-MS m/z: 295,15 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto M12-3

El compuesto M12-2 (2,82 g, 9,55 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). La temperatura se enfrió a -20 °C, y se añadió lentamente gota a gota bromuro de metilmagnesio (9,55 ml, 3,00 mol/l, 28,66 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido enfriado con hielo (pH = 3 a 4) y se agitó durante diez min hasta que todo el intermedio imina se convirtió en la cetona. El pH se ajustó a 9 con carbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo dos veces con EA, se secó, se filtró y se secó por evaporación rotatoria para obtener el compuesto M12-3 (2,8 g). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS m/z: 312,16 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto M12-4

El compuesto M12-3 (2,80 g, 8,97 mmol) se disolvió en trietilamina (30 ml). Se añadieron cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,23 g, 0,36 mmol) y ácido fórmico (1,65 g, 35,87 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de que se completase la reacción, la mezcla se combinó directamente con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener

el compuesto M12-4 (2,7 g). ESI-MS m/z : 314,18 $[M+H]^+$.

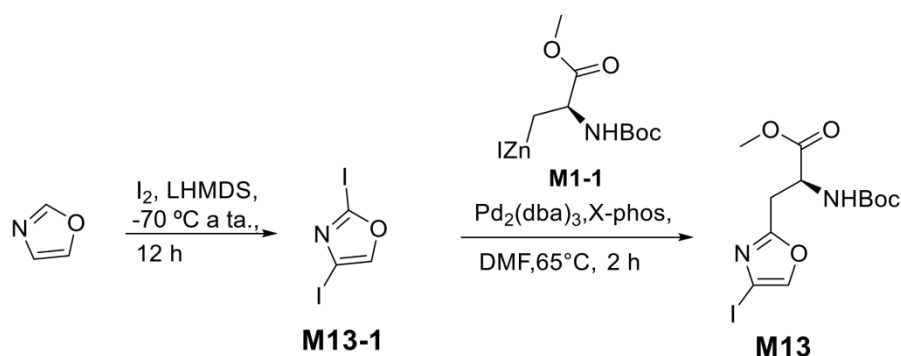
Etapas 5: Síntesis del compuesto M12-5

El compuesto M12-4 (2,6 g, 8,27 mmol) y el compuesto M7-3 (4,77 g, 16,55 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (20 ml) y tetrahidrofurano (4 ml). La temperatura se enfrió a 0 °C, y se añadió *tert*-butóxido de sodio (1,59 g, 16,55 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que se completase la reacción, la temperatura se enfrió a 0 °C, y la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo dos veces con EA, se lavó tres veces con salmuera saturada, se secó, se filtró y se secó por evaporación rotatoria para obtener el compuesto M12-5 (3,6 g). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS m/z : 430,26 $[M+H]^+$.

Etapas 6: Síntesis del compuesto M12

El compuesto M12-5 (3,60 g, 8,36 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (10 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se secó por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en DCM y agua. La mezcla se extrajo dos veces con DCM y a continuación se desechó. La fase acuosa se trató con carbonato de sodio saturado para liberar el compuesto, a continuación se extrajo tres veces con EA, se secó, se filtró y se secó por evaporación rotatoria para obtener el compuesto M12 (2,6 g). ESI-MS m/z : 373,39 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio M13:



Etapas 1: Síntesis del compuesto M13-1:

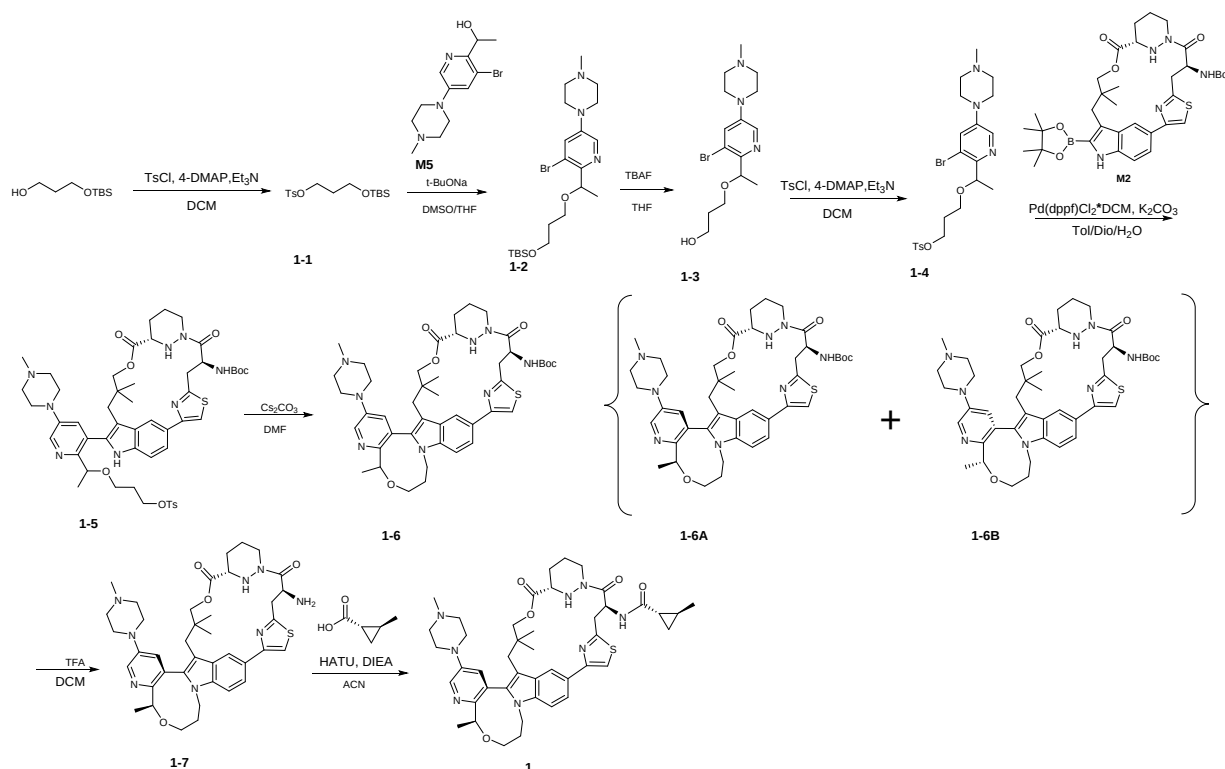
El intermedio oxazol (2,1 g) se añadió en un matraz de tres bocas de 100 ml, seguido de THF anhidro (13 ml) y DMPU (10,4 ml). Bajo protección con N_2 , la

temperatura se enfrió a -78 °C, y se añadió lentamente gota a gota LiHMDS (67 ml, 1 mol/l de solución en THF). La reacción se mantuvo a -75 °C durante 1,0 h. Se añadió en lotes yodo (15,4 g). Después del mantenimiento a -75 °C durante 30 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 8,0 h. Después de que se completase la reacción, la mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (20 ml) y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 9:1) para obtener M13-1 (6,54 g, 67,3 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 321,1 [M+H]⁺.

Etapá 2: Síntesis del compuesto M13:

El compuesto M13-1 (4,0 g), Pd₂(dba)₃ (626 mg), X-Phos (978 mg) y DMF anhidra (20 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 250 ml. El matraz se purgó con N₂ tres veces. Finalmente, se añadió M1-1 (61,56 ml, 0,33 mol/l de solución en DMF). La temperatura se calentó a 70 °C y la reacción se realizó durante 2,5 h. Después de que se completase la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. a la solución de reacción se le añadieron EA y agua para la extracción. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 3:1) para obtener el compuesto objetivo M13 (1,52 g, 31 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 396,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-metil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamid a



Etapas 1: Síntesis del compuesto 1-1

El compuesto 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-propanol (3,00 g), trietilamina (3,29 ml) y 4-DMAP (0,19 g) se añadieron secuencialmente a una solución de DCM (40,00 ml). Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de TsCl (3,91 g). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 13 h. Después de que se completase la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 100 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de DCM y se lavó dos veces con 50 ml de cloruro de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 95:5 a 80:20) para obtener un líquido incoloro, que era el compuesto objetivo 1-1 (4,00 g, 73,66 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 345,4 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 1-2

El compuesto 1-1 (1,72 g) y el compuesto M5 (0,75 g) se añadieron a DMSO (10,00 ml) y THF (2,00 ml). A continuación, bajo protección con nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió lentamente una solución de *tert*-butóxido de sodio (0,60 g) disuelto en THF (2,00 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h.

Después de que se completase la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en
5 bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:EA = 90:10 a 10:90) para obtener el compuesto objetivo 1-2 (0,80 g, 67,77 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 472,5, 474,5 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 1-3

El compuesto 1-2 (0,80 g) y TBAF (1,86 ml, 1,00 mol/l) se añadieron a THF
10 (10,00 ml). A continuación, bajo protección con nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 1 h. Después de que se completase la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo cinco veces con 30 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado y se concentraron para obtener un producto en bruto. El
15 producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3 a 90:10) para obtener el compuesto objetivo 1-3 (0,60 g, 98,92 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 358,3, 360,3 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 1-4

El compuesto 1-3 (600,00 mg), trietilamina (0,35 ml) y 4-DMAP (20,50 mg) se
20 añadieron secuencialmente a una solución de DCM (10,00 ml). Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente TsCL (415,1 mg). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 100 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se
25 extrajo tres veces con 50 ml de DCM y se lavó dos veces con 50 ml de cloruro de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5 a 90:10) para obtener el compuesto objetivo 1-4 (450,00 mg, 52,43 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 512,4, 514,4 [M+H]⁺.

30 Etapa 5: Síntesis del compuesto 1-5

El compuesto 1-4 (265,97 mg), el intermedio M2 (300,00 mg), PdCl₂(dppf)

(31,61 mg) y K_2CO_3 (149,43 mg) se añadieron a tolueno (4,50 ml), 1,4-dioxano (1,50 ml) y agua (1,00 ml). A continuación, bajo protección con nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 65 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de DCM y se lavó dos veces con 30 ml de cloruro de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5 a 90:10) para obtener el compuesto objetivo 1-5 (270,00 mg, 62,48 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 1000,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis de los compuestos 1-6A y 1-6B

El compuesto 1-5 (270,00 mg) y Cs_2CO_3 (176,04 mg) se añadieron a DMF (30,00 ml). A continuación, bajo protección con nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de agua para interrumpir la reacción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con 40 ml de DCM y se lavó cuatro veces con 30 ml de cloruro de sodio saturado. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95:5 a 90:10) para obtener el compuesto objetivo 1-6 (170,00 mg, 68,48 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 828,1 $[M+H]^+$.

Las condiciones de separación preparativa fueron las siguientes: columna: Phenomenex (21,2 x 150 mm, 5 μ m); fase móvil: A: TFA al 0,05 %/ H_2O , B: ACN; gradiente: 39 % al 42 %; caudal: 20 ml/min.

Compuesto 1-6A: tiempo de retención: 5,45 a 5,95 min (55,00 mg, 32,34 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 828,1 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 4,09 – 3,95 (m, 2H), 3,87 – 3,73 (m, 3H), 3,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,35-3,31 (m, 5H), 3,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 14,9, 8,8 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 2,62-3,58 (m, 4H), 2,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 – 2,29 (m, 1H), 2,22 – 2,18 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,51 – 1,41 (m, 9H), 0,97 (s, 3H), 0,41

(s, 3H).

Compuesto 1-6B: tiempo de retención: 6,15 a 6,9 min (30,00 mg, 17,64 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 5,63 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,61 – 4,54 (m, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 3H), 4,03 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,31-3,25 (m, 4H), 3,15 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 14,9, 8,7$ Hz, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,60 (t, $J = 5,3$ Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,21-2,03 (m, 3H), 1,97 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 3H), 1,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,93 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Etapas 8: Síntesis del compuesto 1-7

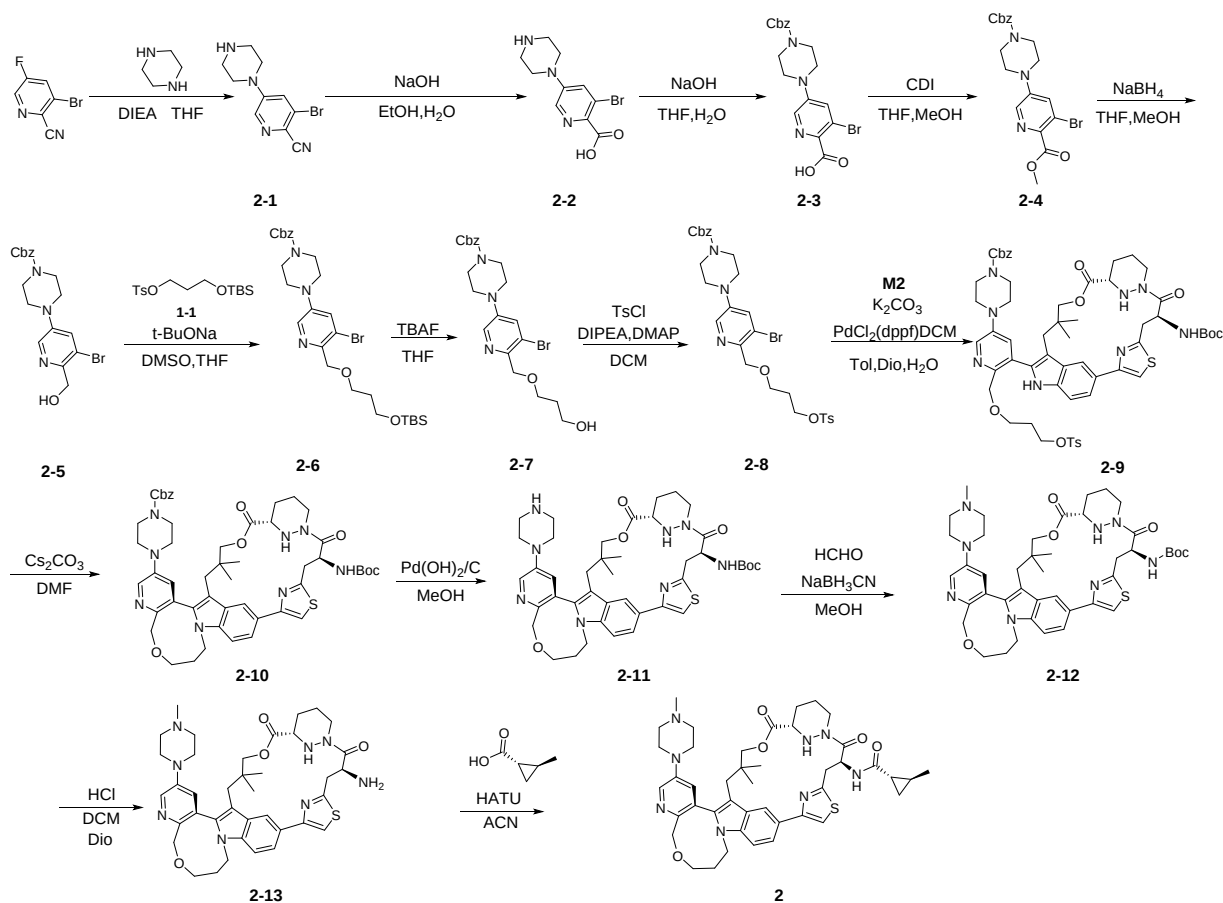
El compuesto 1-6A (55,00 mg) se añadió a DCM (2,00 ml). A continuación, en condiciones de protección con N_2 y baño de hielo-agua, se añadió lentamente HCl/dioxano (0,83 ml, 4 M). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se concentró para obtener un producto en bruto. Al producto en bruto se le añadió tolueno (10 ml), y la mezcla se concentró para obtener el compuesto objetivo 1-7 (48,00 mg, 99,30 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 728,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 1

En un matraz de reacción se añadieron ácido (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (17,20 mg), HATU (50,20 mg), DIEA (50 μl) y ACN (5,00 ml). Después de la agitación a 0 °C durante 15 min, se añadió el material de partida 1-7 (48,00 mg). A continuación, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de que se completase la reacción, el disolvente se secó por evaporación rotatoria a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía preparativa para obtener el compuesto objetivo 1 (39,8 mg, 74,54 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 809,61 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,89 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,35 (td, $J = 12,1, 3,3$ Hz, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 3H), 3,45 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 5H), 3,23 –

3,16 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 14,9, 8,6 Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 5H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30 – 1,19 (m, 4H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 – 0,86 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 1H), 0,40 (s, 3H).

5 Ejemplo 2: Síntesis del compuesto (1S,2S)-N-((6³S,4S,Z)-10,10-dimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-2-metilciclopropano-1-carboxamida



10 Etapa 1: Síntesis del compuesto 2-1

En un matraz de tres bocas de 500 ml se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoroacrilonitrilo (13,60 g, 67,66 mmol), THF (180,00 ml), DIEA (16,77 ml, 101,49 mmol) y piperazina (6,41 g, 74,43 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 2-1 (18,1 g), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

ESI-MS m/z: 264,10, 269,09 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 2-2

El compuesto 2-1 (18,00 g, 67,38 mmol), EtOH (200,00 ml), H₂O (40,00 ml) y NaOH (13,48 g, 336,92 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 500 ml. La mezcla se calentó en un baño de aceite, se mantuvo a 80-90 °C y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad. Se añadieron de nuevo agua (200 ml) y THF (100 ml), y la mezcla se concentró para eliminar etanol absoluto, obteniendo una mezcla que contenía el compuesto 2-2, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 286,08, 288,05 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 2-3

A la mezcla de tratamiento se le añadieron THF (200,00 ml) y H₂O (150,00 ml) que contenía el compuesto 2-2 (19,28 g, 67,38 mmol). La mezcla se transfirió en un matraz de tres bocas de 500 ml. Se añadió NaOH (8,09 g, 202,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota CbzCl (18,97 ml, 134,77 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gota a gota ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a aproximadamente 3-4. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se separaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 95/5) para obtener el compuesto objetivo 2-3 (19,1 g). ESI-MS m/z: 420,24, 422,26 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 2-4

El compuesto 2-3 (19,10 g, 45,45 mmol), THF (200,00 ml) y CDI (11,05 g, 68,17 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 500 ml. La mezcla se calentó en un baño de aceite y se agitó a reflujo durante una noche (aproximadamente 15 h). Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió MeOH (200,00 ml), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se combinó con otro lote de reacción (material de partida: 2-3: 7,4 g) y se vertió en una solución acuosa

saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 50/50) para obtener el compuesto objetivo 2-4 (20,5 g).

5 ESI-MS m/z: 434,23, 436,24 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 2-5

El compuesto 2-4 (7500,00 mg, 17,27 mmol), THF (150,00 ml) y MeOH (30,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 500 ml. Con enfriamiento en un baño de agua, se añadió en lotes NaBH_4 (3266,58 mg, 86,35 mmol). Después de
10 que se completara la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se
15 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 95/5 a 50/50) para obtener el compuesto objetivo 2-5 (5,43 g). ESI-MS m/z: 406,29, 408,29 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 2-6

El compuesto 2-5 (630,00 mg, 1,55 mmol), el compuesto 1-1 (1068,56 mg, 3,10 mmol), DMSO (6,00 ml) y THF (1,20 ml) se añadieron secuencialmente en un
20 matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió *tert*-butóxido de sodio (372,56 mg, 3,88 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por TLC, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se
25 concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 50/50) para obtener el compuesto objetivo 2-6 (528 mg).

Etapa 7: Síntesis del compuesto 2-7

El compuesto 2-6 (528,00 mg, 0,91 mmol) y TBAF (5,00 ml, solución 1 M en THF)
30 se añadieron en un matraz de una sola boca de 50 ml. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completase la reacción,

según se controló por TLC, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a
5 PE/EA = 50/50) para obtener el compuesto objetivo 2-7 (308 mg). ESI-MS m/z: 464,27, 466,28 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 2-8

El compuesto 2-7 (308,00 mg, 0,66 mmol), DCM (10,00 ml), DIEA (0,27 ml, 1,66 mmol) y DMAP (8,10 mg, 0,07 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz
10 de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadió en lotes TosCl (189,69 mg, 0,99 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se combinó con gel de sílice para la preparación de muestras y la elaboración de arena y se purificó por cromatografía en columna sobre gel
15 de sílice (PE/EA = 90/10 a 50/50) para obtener el compuesto 2-8 (251 mg). ESI-MS m/z: 618,36, 620,37 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 2-9

El compuesto 2-8 (196,14 mg, 0,32 mmol), M2 (200,00 mg, 0,29 mmol), K₂CO₃ (99,62 mg, 0,72 mmol), [PdCl₂(dppf)]·CH₂Cl₂ (23,52 mg, 0,03 mmol), tolueno (3,00 ml),
20 dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El matraz se purgó y se protegió con nitrógeno. La mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo reaccionar a razón de 60 °C a 65 °C. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se separó.
25 La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 20/1) para obtener el compuesto 2-9 (220 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

Etapas 10: Síntesis del compuesto 2-10

El compuesto 2-9 (220,00 mg, 0,20 mmol), DMF (2,00 ml) y Cs₂CO₃ (129,68 mg, 0,40 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml.
30

Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo reaccionar a razón de 60 °C a 65 °C. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 2-10. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 20/1) para obtener el compuesto objetivo 2-10 (59 mg). ESI-MS m/z: 933,53 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 2H), 4,02 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,87 – 3,75 (m, 3H), 3,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,30 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 14,9, 8,8 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 4H), 2,39 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,35 – 2,19 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 5H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,96 (s, 3H), 0,45 (s, 3H).

Etapas 11: Síntesis del compuesto 2-11

El compuesto 2-10 (59,00 mg, 0,06 mmol), MeOH (3,00 ml) y Pd(OH)₂/C (71,00 mg, 0,51 mmol, Pd al 10 %) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El matraz se purgó con hidrógeno, y la reacción se realizó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 2-11 (42 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 799,53 [M+H]⁺.

Etapas 12: Síntesis del compuesto 2-12

El compuesto 2-11 (42,00 mg, 0,05 mmol), MeOH (2,00 ml), una solución acuosa al 37 % de formaldehído (2,00 ml) y HOAc (0,10 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NaBH₃CN (16,53 mg, 0,26 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió etilendiamina para inactivar el exceso de formaldehído en la

solución de reacción. A continuación, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para la interrupción, se extrajo con DCM y se separó. La fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto (45 mg, sólido espumoso de color blanco). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (método básico) y la liofilización del eluyente para obtener el compuesto objetivo 2-12 (22 mg). ESI-MS m/z: 813,50 [M+H]⁺.

Etapa 13: Síntesis del compuesto 2-13

El compuesto 2-12 (22,00 mg, 0,03 mmol), DCM (2,00 ml) y HCl (4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad. se añadió DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 2-13 (19,1 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 713,54 [M+H]⁺.

Etapa 14: Síntesis del compuesto 2

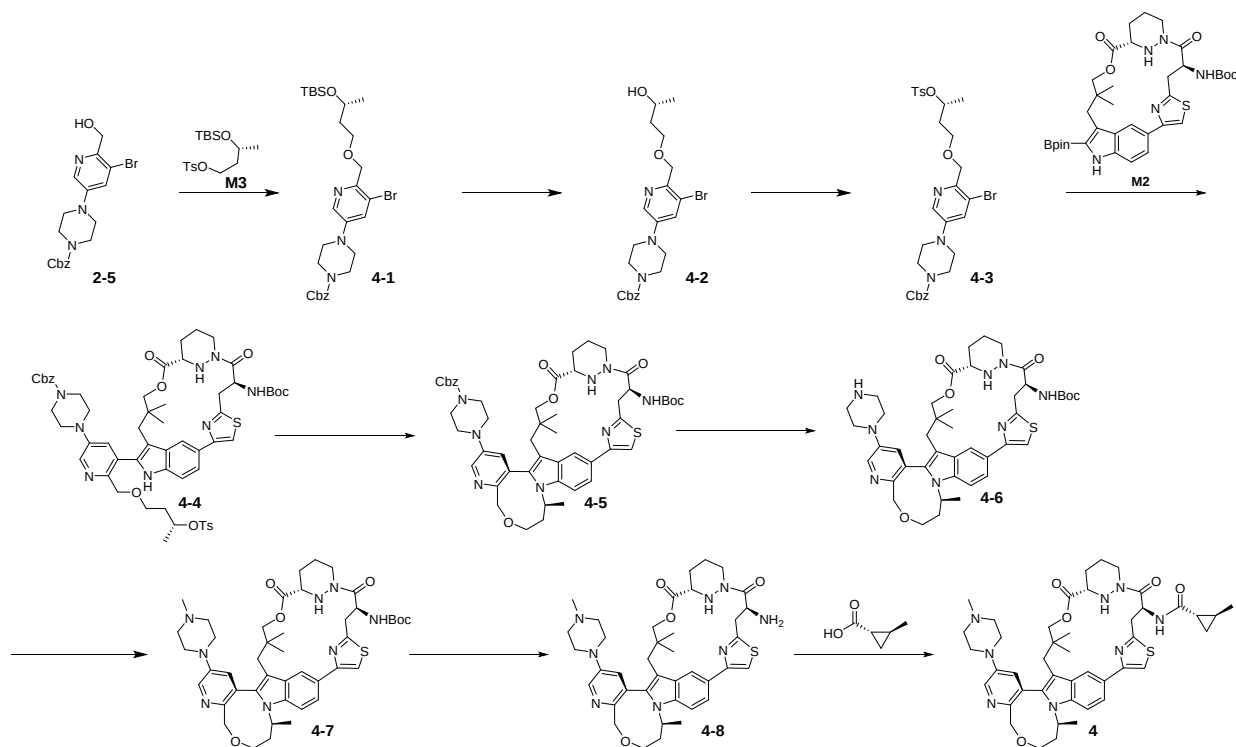
En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (8,02 mg, 0,08 mmol), HATU (45,70 mg, 0,12 mmol) y DIEA (0,04 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió una solución del compuesto 2-13 (19,00 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. (método ácido). El eluyente se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 2 (11,9 mg). ESI-MS m/z: 795,59 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,82 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,53 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 4H), 4,03 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 3,53 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,27-3,03 (m, 6H), 3,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,36 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,10 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,83 – 1,78 (m, 3H), 1,53 – 1,47 (m, 2H), 1,08-1,04 (m, 4H), 1,06 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89-0,85 (m, 1H), 0,57-0,53 (m, 1H),

0,36 (s, 3H).

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto

(1S,2S)-2-metil-N-((1⁹S,6³S,4S,Z)-1⁹,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamid

a



Etapas 1: Síntesis del compuesto 4-1

El compuesto 2-5 (1,00 g, 2,46 mmol), M3 (1,32 g, 3,69 mmol), DMSO (10,00 ml) y THF (2 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió *tert*-butóxido de sodio (0,59 g, 6,15 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por TLC, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 4-1 (0,5 g). ESI-MS m/z : 592,41 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 4-2

El compuesto 4-1 (0,5 g, 0,84 mmol) y TBAF (5 ml, solución 1 M en THF) se

añadieron en un matraz de una sola boca de 50 ml. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completase la reacción, según se controló por TLC, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 4-2 (0,43 g). ESI-MS m/z: 478,33 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 4-3

El compuesto 4-2 (0,43 g, 0,9 mmol), DCM (5,00 ml), DIEA (0,37 ml, 2,25 mmol) y DMAP (10 mg, 0,09 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadió en lotes TosCl (0,26 g, 1,35 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se combinó con gel de sílice para la preparación de muestras y la elaboración de arena y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto 4-3 (185 mg). ESI-MS m/z: 632,34 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 4-4

El compuesto 4-3 (164 mg, 0,26 mmol), M2 (150 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (75 mg, 0,54 mmol), [PdCl₂(dppf)] (16 mg, 0,02 mmol), tolueno (3,00 ml), dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El matraz se purgó y se protegió con nitrógeno. La mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo reaccionar a razón de 60 °C a 65 °C. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por TLC prep. para obtener el compuesto 4-4 (276 mg). ESI-MS m/z: 1119,66 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 4-5

El compuesto 4-4 (226 mg, 0,20 mmol), DMF (25,00 ml) y Cs₂CO₃ (197 mg, 0,61 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo

reaccionar a 60-65 °C. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 4-5. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 4-5 (15 mg). ESI-MS m/z: 947,64 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,2, 8,5 Hz, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,89 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,58 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,33 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,72-3,69 (m, 4H), 3,40 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,22 (s, 4H), 3,13 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 15,0, 8,7 Hz, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,50 (s, 3H).

Etapas 6: Síntesis del compuesto 4-6

El compuesto 4-5 (15 mg, 0,02 mmol), MeOH (2,00 ml) y Pd(OH)₂/C (18 mg, 0,13 mmol, Pd al 10 %) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El matraz se purgó con hidrógeno, y la reacción se realizó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 4-6 (15 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 813,60 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 4-7

El compuesto 4-6 (15 mg, 0,02 mmol), MeOH (2,00 ml), una solución acuosa al 37 % de formaldehído (15 mg) y HOAc (0,10 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NaBH₃CN (2,3 mg, 0,04 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió etilendiamina para inactivar el exceso de formaldehído en la solución de reacción. A continuación, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de

bicarbonato de sodio para la interrupción, se extrajo con DCM y se separó. La fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 4-7 (15 mg, sólido espumoso de color blanco). ESI-MS m/z : 827,62 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 4-8

5 El compuesto 4-7 (15 mg, 0,02 mmol), DCM (1,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad. se añadió DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo para obtener
10 un producto en bruto del compuesto 4-8 (polvo sólido de color ligeramente amarillo, 15 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z : 727,57 $[M+H]^+$.

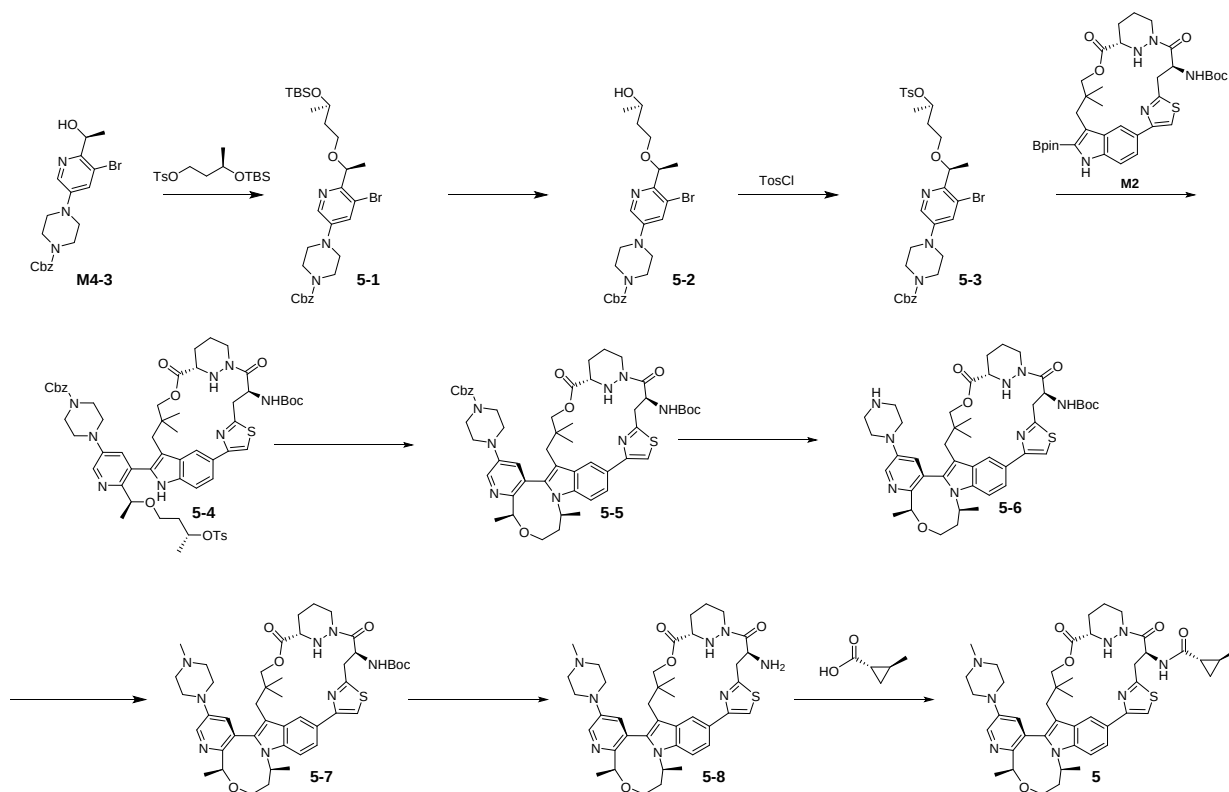
Etapa 9: Síntesis del compuesto 4

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido
15 (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (2,5 mg, 0,025 mmol), HATU (16 mg, 0,041 mmol) y DIEA (0,02 ml, 0,124 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió una solución del compuesto 4-8 (15,00 mg, 0,021 mmol) en acetonitrilo. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se
20 purificó directamente por HPLC prep. (método ácido). El eluyente se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 4 (7,9 mg). ESI-MS m/z : 809,61 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,44 – 8,34 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,78 (d, J =
25 16,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 30,6, 11,9 Hz, 3H), 4,01 – 3,83 (m, 4H), 3,76 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 14,7, 9,4 Hz, 2H), 3,07 – 2,99 (m, 2H), 2,95 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,91 – 1,72 (m, 4H), 1,51 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H),
30 0,88 (s, 1H), 0,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 0,42 (s, 3H).

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto

(1S,2S)-2-metil-N-((1⁵S,1⁹S,6³S,4S,Z)-1⁵,1⁹,10,10-tetrametil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



5

Etapas 1: Síntesis del compuesto 5-1

El compuesto M4-3 (1,00 g, 2,38 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butilo (2,13 g, 5,95 mmol), DMSO (10,00 ml) y THF (2 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió *tert*-butóxido de sodio (0,57 g, 5,95 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por TLC indicase que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 5-1 (0,77 g). ESI-MS *m/z*: 606,43 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 5-2

El compuesto 5-1 (0,77 g, 1,26 mmol) y TBAF (7 ml, solución 1 M en THF) se añadieron en un matraz de una sola boca de 50 ml. La mezcla se agitó y se hizo

reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. Después de que el control por TLC indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 50/50) para obtener el compuesto objetivo 5-2 (0,55 g). ESI-MS m/z : 492,34 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 5-3

El compuesto 5-2 (0,36 g, 0,731 mmol), DCM (5,00 ml), DIEA (0,36 ml, 2,19 mmol) y DMAP (0,179 g, 1,462 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadió en lotes TosCl (0,279 g, 1,46 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se combinó con gel de sílice para la preparación de muestras y la elaboración de arena, se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto 5-3 (0,23 g). ESI-MS m/z : 646,34 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 5-4

El compuesto 5-3 (224 mg, 0,35 mmol), M2 (200 mg, 0,29 mmol), K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol), $[PdCl_2(dppf)]$ (21 mg, 0,03 mmol), tolueno (3,00 ml), dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El matraz se purgó y se protegió con nitrógeno. La mezcla se calentó en un baño de aceite y se hizo reaccionar a razón de 60 °C a 65 °C. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener un producto en bruto, que se separó y se purificó por TLC prep. para obtener el compuesto 5-4 (246 mg). ESI-MS m/z : 1133,68 $[M+H]^+$.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 5-5

El compuesto 5-4 (200 mg, 0,20 mmol), DMF (20,00 ml) y Cs_2CO_3 (291 mg, 0,89 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml.

Bajo protección con nitrógeno, la reacción se calentó en un baño de aceite a 60-65 °C. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 5-5, que se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 5-5 (12 mg). ESI-MS m/z: 961,64 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 5-6

El compuesto 5-5 (12 mg, 0,02 mmol), MeOH (2,00 ml) y Pd(OH)₂/C (18 mg, 0,13 mmol, Pd al 10 %) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El matraz se purgó con hidrógeno, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 5-6 (12 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 817,62 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 5-7

El compuesto 5-6 (12 mg, 0,02 mmol), MeOH (2,00 ml), una solución acuosa al 37 % de formaldehído (12 mg) y HOAc (0,10 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NaBH₃CN (2 mg, 0,03 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se añadió etilendiamina para inactivar el exceso de formaldehído en la solución de reacción. A continuación, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para la interrupción, se extrajo con DCM y se separó. La fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 5-7 (12 mg, sólido espumoso de color blanco). ESI-MS m/z: 841,64 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 5-8

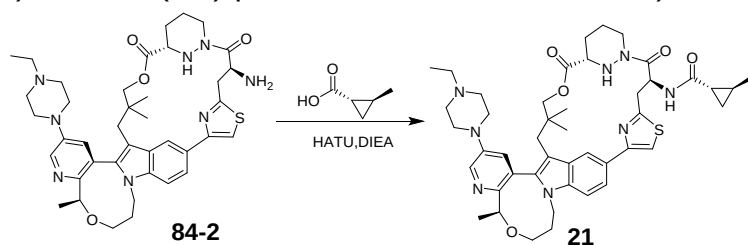
El compuesto 5-7 (12 mg, 0,02 mmol), DCM (1,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de

reacción se concentró a sequedad. se añadió DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 5-8 (polvo sólido de color ligeramente amarillo, 13 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z : 727,57 $[M+H]^+$.

5 Etapa 9: Síntesis del compuesto 5

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (2 mg, 0,025 mmol), HATU (12 mg, 0,032 mmol) y DIEA (0,016 ml, 0,097 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió una solución del compuesto 5-8 (13 mg, 0,021 mmol) en acetonitrilo. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. (método ácido). El eluyente se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 5 (2,1 mg). ESI-MS m/z : 823,63 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto (1S,2S)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-12-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-2-metilciclopropano-1-carboxamida



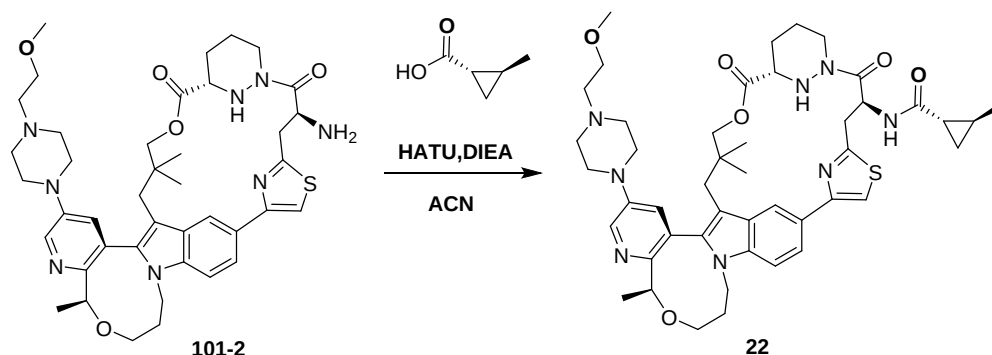
Etapa 1: Síntesis del compuesto 21

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (8,8 mg, 0,09 mmol), HATU (38,5 mg, 0,10 mmol) y DIEA (0,04 ml, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió una solución del compuesto 84-2 (50,00 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. (método ácido). El eluyente se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 21 (10,0 mg). ESI-MS m/z : 823,63 $[M+H]^+$.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H),

7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,89 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,86 – 3,75 (m, 3H), 3,45 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,40 – 3,28 (m, 5H), 3,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 4H), 2,60 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,37 – 2,20 (m, 3H), 2,01 – 1,92 (m, 2H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 3H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,29 – 1,23 (m, 2H), 1,22 – 1,15 (m, 4H), 1,13 – 1,07 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 22: Síntesis del compuesto (1S,2S)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-2-metilciclopropano-1-carboxamida

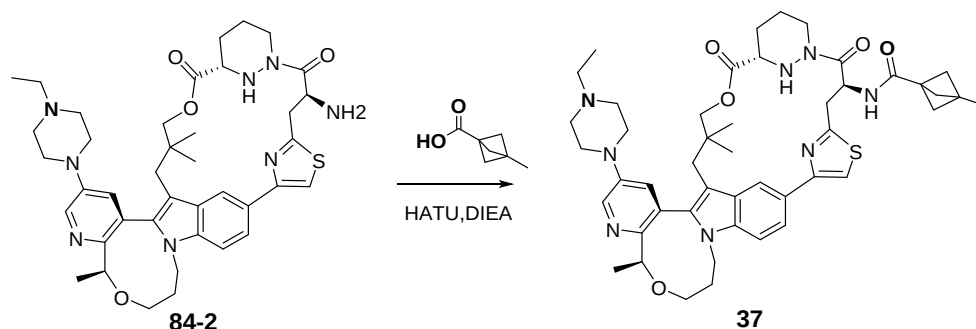


El compuesto ácido (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (5,85 mg, 0,06 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,06 ml, 0,39 mmol) y HATU (22,21 mg, 0,06 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 101-2 (30,00 mg, 0,04 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml) y DIEA (0,06 ml, 0,39 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 22 (19,00 mg, 56,87 %). ESI-MS m/z: 853,79 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 11,9, 9,4 Hz, 2H), 4,15 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,67 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,24 (s, 7H), 3,15 (dt, J = 14,6, 9,8 Hz, 2H), 3,00

(d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J = 16,2, 12,0$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,11 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,56 – 1,45 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 1,07 (s, 5H), 0,95 (s, 3H), 0,86 (dd, $J = 7,6, 4,1$ Hz, 3H), 0,56 (dd, $J = 7,4, 5,6$ Hz, 1H), 0,32 (s, 3H).

5 Ejemplo 37: Síntesis del compuesto N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-ti azola-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



10 Etapa 1: Síntesis del compuesto 37

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido 1-metilbiciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico (11,76 mg, 0,09 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (35,44 mg, 0,09 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 84-2 (46,00 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a 0 °C durante 10 min. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 37 (16,70 mg).

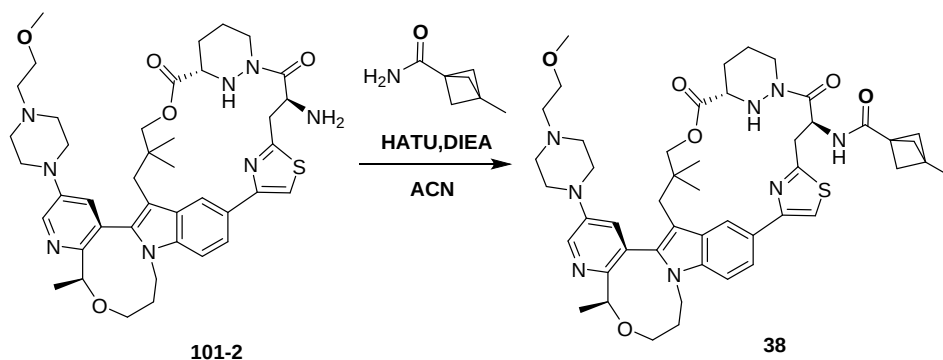
15 ESI-MS m/z : 849,8 $[M+H]^+$.

¹H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,69 – 5,63 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 2H), 4,15 (dd, $J = 12,4, 5,7$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 14,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 3H), 3,43 – 3,39 (m, 5H), 3,29 – 3,25 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 5H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,49 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,38 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,27 – 2,20 (m, 1H),

1,98 (s, 6H), 1,83 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,24 – 1,17 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 38: Síntesis del compuesto

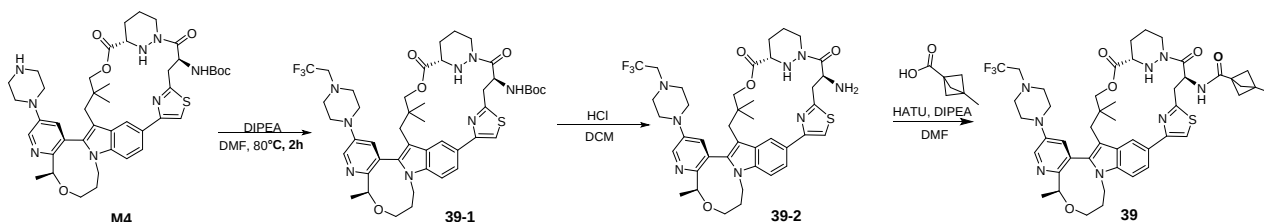
N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indol a-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



Se disolvió 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (5,89 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,06 ml, 0,39 mmol) y HATU (22,21 mg, 0,06 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 101-2 (30,00 mg, 0,04 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml) y DIEA (0,06 ml, 0,39 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 38 (9,00 mg, 25,22 %). ESI-MS m/z: 879,91 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: Síntesis del compuesto

3-metil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 39-1

El compuesto M4 (90,00 mg, 0,11 mmol), DIPEA (0,19 ml, 1,11 mmol) y p-toluenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (56,29 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF (2,00 ml) y se hicieron reaccionar a 80 °C durante 3 h. Después de que el control por

5 LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto objetivo 39-1 (75 mg). ESI-MS m/z: 894,41, 895,42 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: Síntesis del compuesto 39-2

El compuesto 39-1 (65,00 mg, 0,07 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml). A continuación, se añadió HCl (solución 4 M en dioxano) (1,50 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 39-2 (95 mg), que se usó

15 directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 794,35, 795,34 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 39

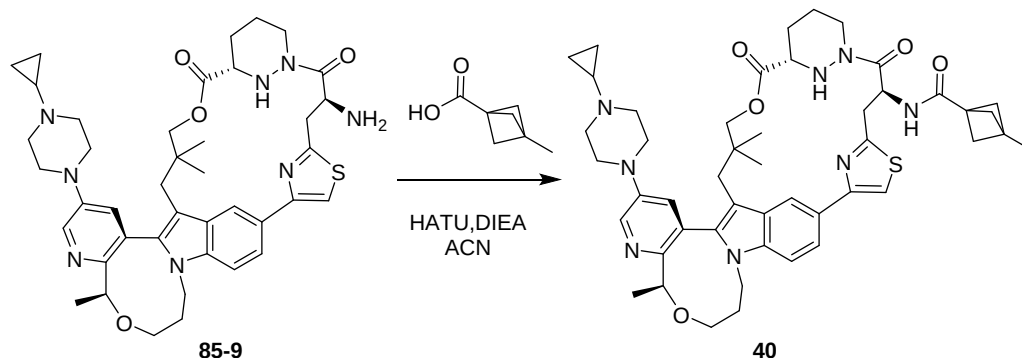
Se disolvió ácido 1-metilbiciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico (20,23 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,00 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron DIPEA (0,19 ml, 1,07 mmol) y HATU (81,29 mg, 0,21 mmol). Después de la reacción a 0 °C durante

20 5 min, se añadió el compuesto 39-2 (85,00 mg, 0,11 mmol), y la reacción se continuó a 0 °C durante 5 min. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se realizó la purificación por cromatografía preparativa (acetonitrilo:agua (que contenía dietilamina al 0,05 %) = 5:1) para obtener el compuesto objetivo 39 (51 mg). ESI-MS m/z: 902,41, 903,42 [M+H]⁺.

25 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,87 – 5,78 (m, 1H), 4,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,22 (dc, J = 17,7, 6,1 Hz, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 3H), 3,46 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,35 – 3,27 (m, 5H), 3,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,15 – 3,02 (m,

30 3H), 2,87 (c, J = 4,2 Hz, 4H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,32 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,71 – 1,60 (m, 6H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 40: Síntesis del compuesto N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 40

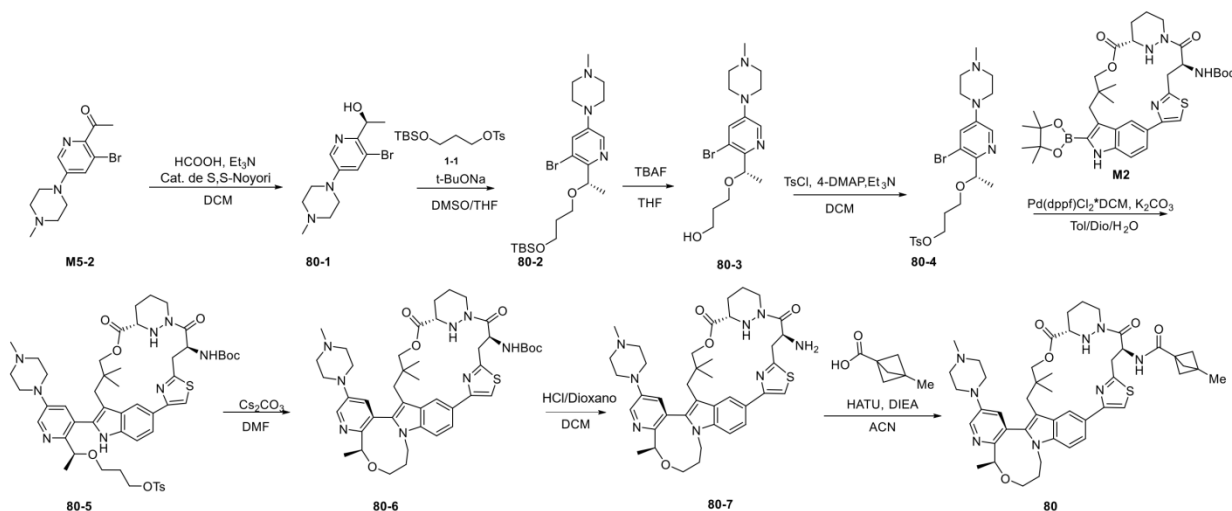
Se disolvió ácido 1-metilbiciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico (34,19 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo (4,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,37 ml, 2,26 mmol) y HATU (128,78 mg, 0,34 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 85-9 (170,00 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (4,00 ml) y DIEA (0,37 ml, 2,26 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 40 (67,00 mg, 33,84 %). ESI-MS m/z: 861,48 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,48 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 4,15 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 14,6, 9,3 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,24 – 3,13 (m, 5H), 3,01 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,75 (td, J = 12,6, 5,0 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 17,2 Hz, 4H), 2,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,29 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,65 (ddd, J = 10,1, 6,6, 3,6 Hz, 1H), 1,52 (dt, J = 18,1, 12,5 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,50 – 0,40 (m, 2H), 0,33 (dd, J = 7,3, 4,8 Hz, 5H).

Ejemplo 80: Síntesis del compuesto

3-metil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamid

a



5

Etapas 1: Síntesis del compuesto 80-1

El compuesto M5-2 (2,00 g), trietilamina (4,66 ml) y cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,21 g) se añadieron a DCM (10,00 ml). A continuación, en condiciones de protección con N₂ y baño de hielo-agua, se añadió lentamente en lotes ácido fórmico (1,27 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 72 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo cuatro veces con EA (60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna produjo el compuesto objetivo 80-1 (1,80 g, 89,40 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 300,2, 302,2 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 80-2

El compuesto 80-1 (1,00 g) y el compuesto 1-1 (2,30 g) se añadieron a DMSO (15,00 ml) y THF (2,00 ml). A continuación, bajo protección con N₂ a temperatura ambiente, se añadió lentamente una solución de *terc*-butóxido de sodio (0,80 g) en THF (2,00 ml). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a 40 °C durante 5 h. Después de que se completase la reacción, se añadieron 30 ml de agua para la interrupción. La mezcla

se extrajo tres veces con EA (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna produjo el compuesto objetivo 80-2 (1,00 g, 63,53 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 472,5, 474,5 [M+H]⁺.

5 Etapa 3: Síntesis del compuesto 80-3

El compuesto 80-2 (1,00 g) y TBAF (4,23 ml, 1,00 mol/l) se añadieron a THF (2,00 ml). A continuación, bajo protección con N₂, la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se añadieron 30 ml de agua para la interrupción. La mezcla se extrajo cinco veces con DCM (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3 a 90:10) produjo el compuesto objetivo 80-3 (0,78 g, 100 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 358,3, 360,3 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 80-4

15 El compuesto 80-3 (780,00 mg), trietilamina (0,76 ml) y DMAP (26,60 mg) se añadieron secuencialmente a una solución de DCM (10,00 ml). Bajo protección con N₂, la temperatura se redujo a 0 °C y se añadió lentamente TsCl (830,12 mg). A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 100 ml de agua para la interrupción. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con DCM (50 ml) y se lavó dos veces con cloruro de sodio saturado (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna produjo el compuesto objetivo 80-4 (1300,00 mg, 100 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 512,4, 514,4 [M+H]⁺.

25 Etapa 5: Síntesis del compuesto 80-5

El compuesto 80-4 (265,97 mg), el intermedio M2 (300,00 mg), PdCl₂(dppf) (31,61 mg) y K₂CO₃ (149,43 mg) se añadieron a tolueno (4,50 ml), 1,4-dioxano (1,50 ml) y agua (1,00 ml). A continuación, bajo protección con N₂, la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, se añadieron 30 ml de agua para la interrupción. La mezcla se extrajo tres veces con DCM (30 ml) y se lavó dos veces con cloruro de sodio saturado (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se

concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna produjo el compuesto objetivo 80-5 (280,00 mg, 64,79 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 1000,2 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 80-6

5 El compuesto 80-5 (280,00 mg) y Cs₂CO₃ (183,00 mg) se añadieron a DMF (3,00 ml). A continuación, bajo protección con N₂, la mezcla se agitó a 90 °C durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se añadieron 50 ml de agua para la interrupción. La mezcla se extrajo tres veces con DCM (40 ml) y se lavó cuatro veces con cloruro de sodio saturado (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron
10 para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna produjo el compuesto 80-6 (170,00 mg, 75,52 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 828,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H),
15 4,09 – 3,95 (m, 2H), 3,87 – 3,73 (m, 3H), 3,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,35-3,31 (m, 5H), 3,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 14,9, 8,8 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 2,62-3,58 (m, 4H), 2,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 – 2,29 (m, 1H), 2,22 – 2,18 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,51 (d, J =
20 6,5 Hz, 3H), 1,51 – 1,41 (m, 9H), 0,97 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Etapas 7: Síntesis del compuesto 80-7

El compuesto 80-6 (175,00 mg) se añadió a DCM (3,00 ml). A continuación, en condiciones de protección con N₂ y baño de hielo-agua, se añadió lentamente HCl/dioxano (2 ml, 4 M). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se hizo
25 reaccionar durante 3 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se concentró para obtener un producto en bruto. Al producto en bruto se le añadió tolueno (10 ml), y la mezcla se concentró para obtener el compuesto objetivo 80-7 (133,00 mg, 86,47 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 728,0 [M+H]⁺.

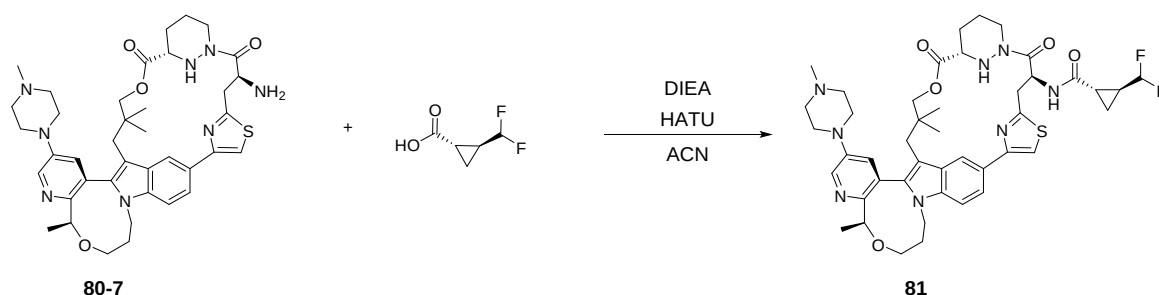
Etapas 8: Síntesis del compuesto 80

30 En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido 1-metilbicyclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico (19,78 mg, 0,16 mmol), HATU (91,41 mg,

0,24 mmol), acetonitrilo (3,00 ml) y DIEA (0,14 ml, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota una solución del compuesto 80-7 (76,00 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método ácido). El eluyente se ajustó a pH = 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y se concentró para eliminar DCM. El compuesto obtenido se disolvió en acetonitrilo, se añadió agua purificada, y la mezcla se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 80 (48,4 mg). ESI-MS m/z: 835,78 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,57 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 3H), 3,46 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,31-3,27 (m, 5H), 3,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 15,0, 8,5 Hz, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 4H), 2,42 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 8H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 81: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

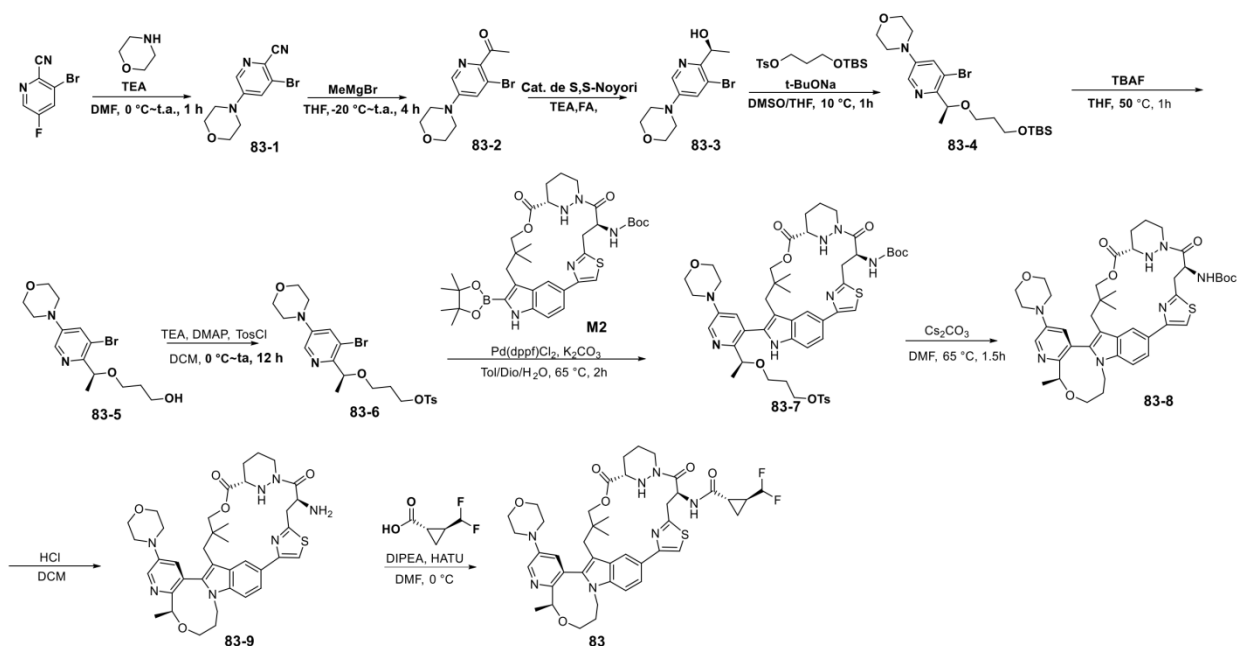


En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido

(1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (21,34 mg, 0,16 mmol), acetonitrilo (3,00 ml), HATU (99,35 mg, 0,26 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió una solución del compuesto 80-7 (76,00 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método ácido). El eluyente se ajustó a un pH de aproximadamente 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y se concentró para eliminar DCM. El compuesto obtenido se disolvió en acetonitrilo, se añadió agua purificada, y la mezcla se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 81 (48,9 mg). ESI-MS m/z: 845,64 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,96 – 5,71 (m, 2H), 4,60 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,35 (td, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,33-3,28 (m, 5H), 3,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 15,0, 8,5 Hz, 1H), 2,69 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 2,64-2,61 (m, 4H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,32 (dt, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 1,19 – 1,11 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 83: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-morfolin-5,7-dioxo-1⁸,1⁹, 6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 83-1

El compuesto 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (3,00 g, 14,93 mmol) se disolvió en 30 ml de DMF y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron secuencialmente morfolina (1,43 g, 16,42 mmol) y trietilamina (4,15 ml, 29,85 mmol). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó y se concentró. El concentrado se suspendió con DCM/PE (1:10), se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo 83-1 (4,17 g). ESI-MS m/z: 267,00, 268,12 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 83-2

El compuesto 83-1 (4,00 g, 14,92 mmol) se disolvió en 40,00 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -20 °C. A continuación, se añadió MeMgBr (4,45 g, 37,30 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 4 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se añadió gota a gota HCl 6 M para la interrupción. A continuación, se añadió bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH del sistema de 7 a 8. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto

objetivo 83-2 (2,75 g). ESI-MS m/z: 284,02, 285,11 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 83-3

Se disolvió trietilamina (29,25 ml, 210,43 mmol) en un matraz de tres bocas de 50 ml bajo protección con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente ácido fórmico (2,02 g, 43,84 mmol). A continuación, se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,28 g, 0,44 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 15 min, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto 83-2 (2,50 g, 8,77 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto objetivo 83-3 (2,37 g). ESI-MS m/z: 286,03, 287,07 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 83-4

El compuesto 83-3 (2,27 g, 7,91 mmol) y el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propilo (9,53 g, 27,67 mmol) se disolvieron en DMSO (20,00 ml) y THF (4,00 ml) bajo protección con nitrógeno y se enfrió a 10 °C. A continuación, se añadió *tert*-butóxido de sodio (1,90 g, 19,76 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 10 °C durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto objetivo 83-4 (2,72 g). ESI-MS m/z: 458,16, 458,18 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 83-5

El compuesto 83-4 (2,60 g, 5,66 mmol) se disolvió en THF (20,00 ml). A continuación, se añadió TBAF (11,32 ml, 1,00 M, 11,32 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró

para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto objetivo 83-5 (1,93 g). ESI-MS m/z : 344,07, 344,11 $[M+H]^+$.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 83-6

5 El compuesto 83-5 (2,10 g, 6,08 mmol), TEA (2,54 ml, 18,25 mmol) y DMAP (0,37 g, 3,04 mmol) se disolvieron en DCM (20,00 ml) bajo protección con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió TosCl (2,32 g, 12,17 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se añadió cloruro de amonio saturado
10 para la interrupción. La solución de reacción se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto objetivo 83-6 (2,24 g). ESI-MS m/z : 498,08, 399,09 $[M+H]^+$.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 83-7

15 El compuesto 83-6 (158,62 mg, 0,32 mmol), el compuesto M2 (150,00 mg, 0,26 mmol), $[PdCl_2(dppf)] \cdot CH_2Cl_2$ (21,64 mg, 0,03 mmol) y K_2CO_3 (109,75 mg, 0,79 mmol) se disolvieron en tolueno (3,00 ml), dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) bajo protección con nitrógeno y se hicieron reaccionar a 65 °C durante 2 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de
20 reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto objetivo 83-7 (180 mg). ESI-MS m/z : 985,41, 986,42 $[M+H]^+$.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 83-8

25 El compuesto 83-7 (160,00 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DMF (2,00 ml). A continuación, se añadió Cs_2CO_3 (158,54 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 65 °C durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para
30 obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto objetivo 83-8 (114 mg). ESI-MS m/z : 813,39, 814,40 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 83-9

El compuesto 83-8 (100,00 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml). A continuación, se añadió HCl (solución 4 M en dioxano) (1,50 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 83-9 (120 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 713,39, 714,40 [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 83

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (94,79 mg, 0,70 mmol) se disolvió en DMF (1,00 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron DIPEA (0,81 ml, 4,64 mmol) y HATU (353,08 mg, 0,93 mmol). Después de la reacción a 0 °C durante 5 min, se añadió el compuesto 83-9 (60 mg, 0,08 mmol), y la reacción se continuó a 0 °C durante 5 min. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se realizó la purificación por cromatografía preparativa (acetonitrilo:agua (que contenía dietilamina al 0,05 %) = 5:1) para obtener el compuesto objetivo 83 (25,9 mg). ESI-MS m/z: 832,49 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,96 – 5,68 (m, 2H), 4,59 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,24 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,70-3,64 (m, 1H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,34-3,23 (m, 2H), 2,0-1,96 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,33-1,29 (m, 1H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Cultivo de monocristal del compuesto 83

Se añadieron 10 mg del compuesto 83 en un vial de muestras de 3 ml, y se añadió 1 ml de un disolvente mixto de etanol/agua (19/1, v/v) a temperatura ambiente para preparar una solución. La solución se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,22 µm, se selló con parafilm y se perforó con una aguja. A continuación, el vial se puso en un vial de muestras de 20 ml que contenía agua purificada. Los monocristales se obtuvieron mediante cristalización por difusión lenta de vapor a temperatura ambiente en una atmósfera de agua.

5

15



Etapa 1: Síntesis del compuesto 84-1

25

Etapa 2: Síntesis del compuesto 84-2

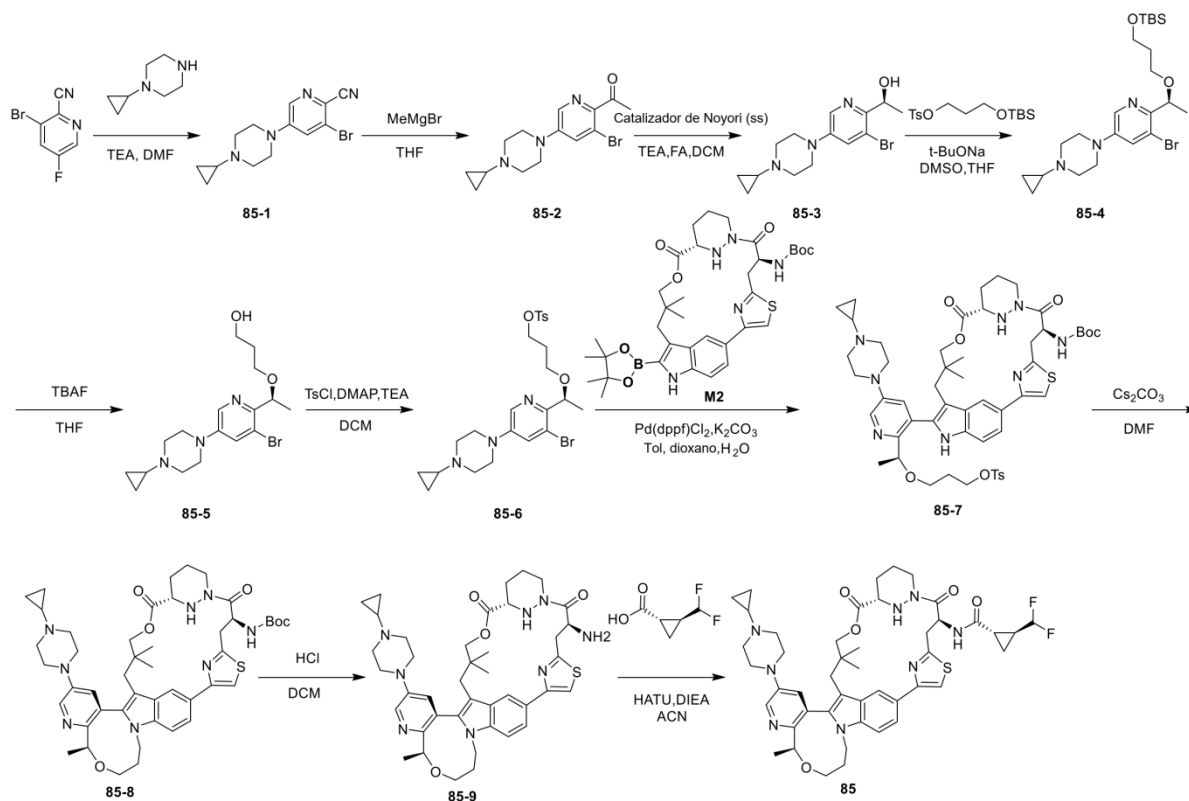
El compuesto 84-1 (200,0 mg, 0,24 mmol), DCM (4,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml) se añadieron secuencialmente a un vial de 10 ml. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera saturada y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 84-2 (sólido de color amarillo, 200,0 mg). ESI-MS m/z: 740,98 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 84

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (37 µl, 0,36 mmol), HATU (140,0 mg, 0,36 mmol) y DIEA (0,16 ml, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió una solución de 84-2 (200,0 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. (método básico). El eluyente se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 84 (98,8 mg). ESI-MS m/z: 859,48 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,97 - 5,71 (m, 2H), 4,60 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 3H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 4H), 3,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 15,0, 8,5 Hz, 1H), 2,72-3,62 (m, 5H), 2,65 (s, 4H), 2,51 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 3H), 1,16 - 1,12 (m, 4H), 0,97 (s, 3H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 85: Síntesis del compuesto (1S,2S)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 85-1

En condiciones de baño de hielo-agua, se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (2,00 g, 9,95 mmol), trietilamina (4,15 ml, 29,85 mmol) y el compuesto 1-ciclopropilpiperazina (1,26 g, 9,95 mmol) a DMF (20,00 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 85-1 (3,00 g, 98,85 %), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z : 307,12 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 85-2

El compuesto 85-1 (3,00 g, 9,17 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60,00 ml) y se purgó con nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (9,11 ml, 3,00 mol/l, 27,34 mmol) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. La solución de reacción se añadió gota a gota a 40 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo. El pH se ajustó a

3 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Después de la agitación durante 10 min, el pH se ajustó a 9 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (DCM:EA = 75 %:25 %) para obtener el compuesto 85-2 (2,24 g, 70,75 %). ESI-MS m/z: 324,10 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 85-3

El compuesto 85-2 (2,24 g, 6,91 mmol), cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,22 g, 0,35 mmol) y TEA (4,80 ml, 34,55 mmol) se añadieron a DCM (10,00 ml). Se añadió ácido fórmico (1,33 g, 34,55 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 72 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 85-3 (1,90 g, 84,30 %). ESI-MS m/z: 326,17 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 85-4

El compuesto 85-3 (1,90 g, 5,82 mmol) y el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propilo (4,01 g, 11,65 mmol) se añadieron a DMSO (30,00 ml). A continuación, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (1,40 g, 14,56 mmol) en tetrahidrofurano (6,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (DCM:EA = 80 %:20 %) para obtener el compuesto 85-4 (1,44 g, 49,59 %). ESI-MS m/z: 498,24 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 85-5

El compuesto 85-4 (1,44 g, 2,89 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (4,33 ml, 1,00 mol/l, 4,33 mmol) se añadieron a tetrahidrofurano (15,00 ml) y se hicieron reaccionar a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 85-5 (0,97 g, 87,39 %). ESI-MS m/z: 384,10 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 85-6

El compuesto 85-5 (0,97 g, 2,52 mmol), DMAP (0,03 g, 0,25 mmol) y TEA (0,88 ml, 6,31 mmol) se añadieron a DCM (10,00 ml). Se añadió en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (0,96 g, 5,05 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua, y la
5 mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 85-6 (1,00 g, 73,57 %). ESI-MS m/z: 538,18 [M+H]⁺.

10 Etapa 7: Síntesis del compuesto 85-7

El compuesto 85-6 (326,06 mg, 0,61 mmol), el compuesto M2 (350,00 mg, 0,50 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (41,24 mg, 0,05 mmol), carbonato de potasio (174,35 mg, 1,26 mmol), agua (0,50 ml) y 1,4-dioxano (2,00 ml) se añadieron a tolueno (6,00 ml). En una
15 atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 65 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM:EA = 70 %:30 %) para obtener el compuesto 85-7 (400 mg, 77,32 %). ESI-MS m/z: 485,47 [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 85-8

El compuesto 85-7 (350,00 mg, 0,34 mmol) y carbonato de cesio (222,47 mg, 0,68 mmol) se añadieron a DMF (8,00 ml) y se hicieron reaccionar a 80 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (DCM:EA = 70 %:30 %) para obtener el
20 compuesto 85-8 (290 mg, 99,57 %). ESI-MS m/z: 853,69 [M+H]⁺.

25 Etapa 9: Síntesis del compuesto 85-9

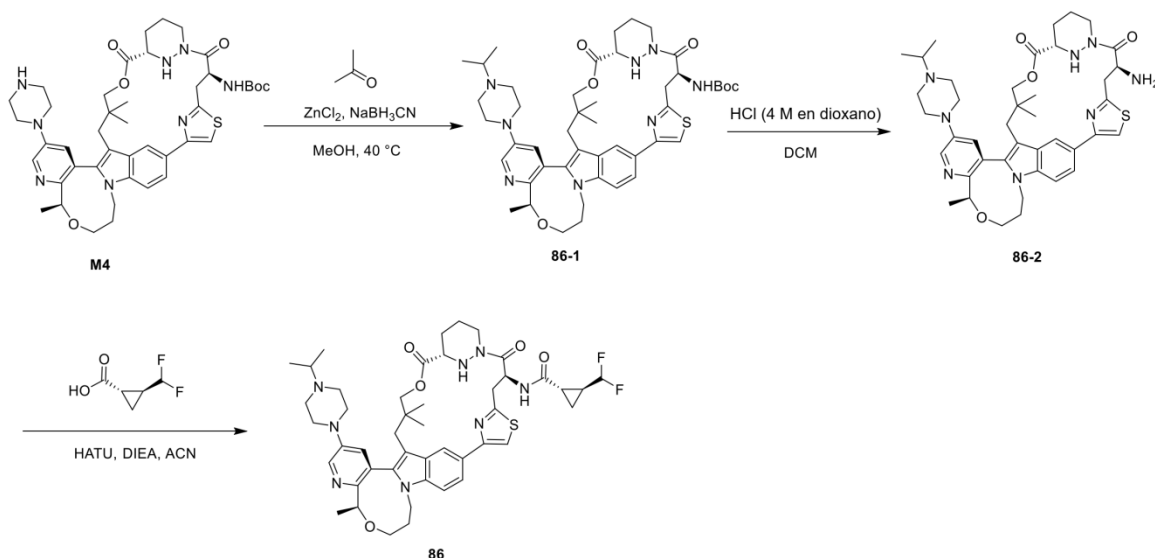
El compuesto 85-8 (290,00 mg, 0,34 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml). A continuación, se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con 5 ml de tolueno y se concentró a sequedad de
30 nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 85-9 (250 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 753,02 [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 85

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (36,88 mg, 0,27 mmol) se disolvió en acetonitrilo (4,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,37 ml, 2,26 mmol) y HATU (128,78 mg, 0,34 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 85-9 (170,00 mg, 0,23 mmol) en acetonitrilo (4,00 ml) y DIEA (0,37 ml, 2,26 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 85 (66,00 mg, 33,36 %). ESI-MS m/z: 871,42 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,95 (td, J = 56,7, 5,1 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 2H), 4,15 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 12,5, 4,4 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 14,9, 9,7 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 6H), 3,01 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,76 (td, J = 12,7, 8,2 Hz, 1H), 2,70 – 2,63 (m, 4H), 2,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,29 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 9,1, 5,5 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 – 0,99 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,48 – 0,40 (m, 2H), 0,37 - 0,28 (m, 5H).

Ejemplo 86: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 86-1

Bajo protección con nitrógeno, se añadieron secuencialmente acetona (7 μl) y ZnCl_2 (100 μl , 1 M en THF) a una solución de M4 (50,0 mg) en MeOH (2,0 ml). A continuación, la mezcla se agitó en un baño de aceite a 40 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (19,3 mg), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar en el baño de aceite a 40 $^\circ\text{C}$ durante 2 h más. Se añadieron más cantidad de acetona (7 μl) y ZnCl_2 (100 μl , 1 M en THF), y la mezcla se agitó en el baño de aceite a 40 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. Se añadió de nuevo cianoborohidruro de sodio (19,3 mg), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar en el baño de aceite a 40 $^\circ\text{C}$ durante 2 h más. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se añadió DCM para la extracción y la separación líquida. La fase acuosa se extrajo dos veces más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (MeOH del 0 % al 5 %/DCM) para obtener el compuesto 86-1 (40 mg). ESI-MS m/z : 855,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 86-2

Se añadió HCl (solución 4 M en dioxano) (2,0 ml) a una solución del compuesto 86-1 (40 mg) en DCM (2,0 ml). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró a sequedad para obtener un

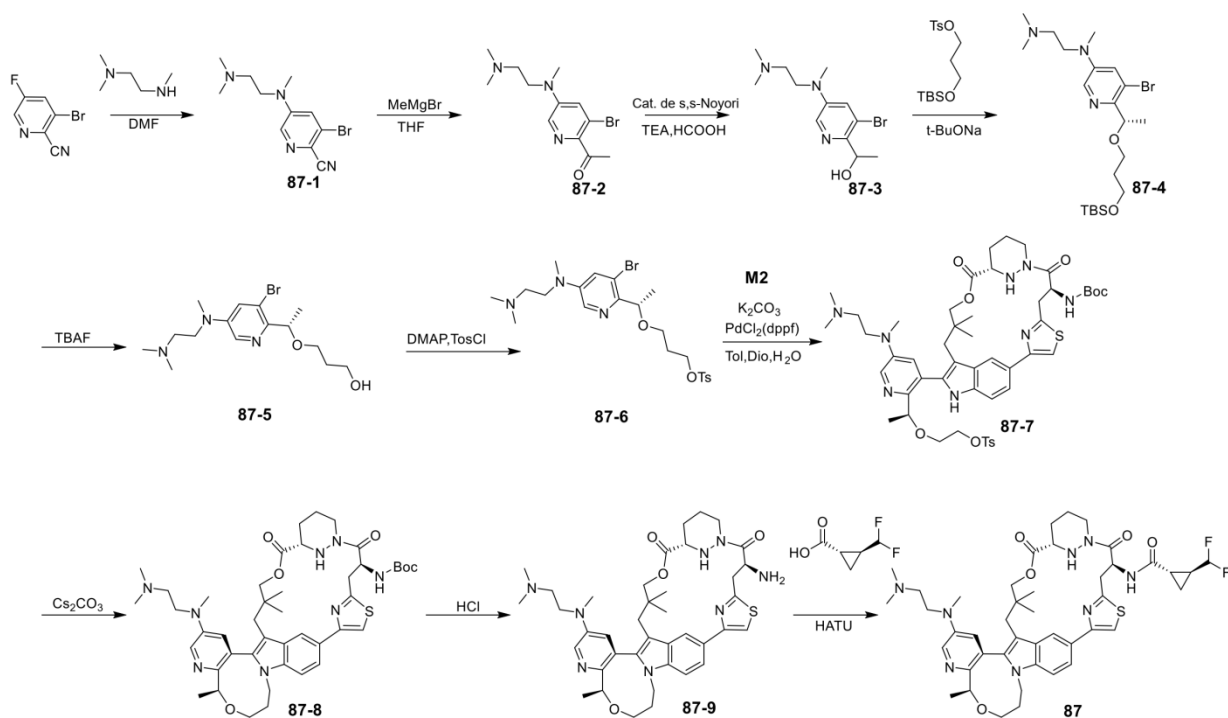
producto en bruto del compuesto 86-2 (polvo sólido de color ligeramente amarillo, 40 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 755,5 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 86

5 A temperatura ambiente, se añadieron HATU (40,3 mg) y DIEA (44 µl) a una solución de ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (14,4 mg) en acetonitrilo (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, al sistema anterior se le añadió una solución de 86-2 y DIEA (44 µl) en acetonitrilo (1,0 ml). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente
10 durante 30 min. Después de que se completase la reacción, el sistema se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía preparativa (acetonitrilo:agua (que contenía ácido fórmico al 0,1 %) = 1:1) para obtener el compuesto objetivo 86 (19,2 mg, 41 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 873,9 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,40
15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,95 (td, J = 56,7, 5,1 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 2H), 4,14 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,70 – 3,56 (m, 3H), 3,38 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,25 (s, 4H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 3,01 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 14,1 Hz, 1H), 2,68 (dt, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 2,62 – 2,54 (m,
20 4H), 2,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,13 – 2,06 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 3H), 1,65 (dd, J = 9,5, 4,6 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 – 0,97 (m, 8H), 0,95 (s, 3H), 0,32 (s, 3H).

Ejemplo 87: Síntesis del compuesto
(1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1⁵,10,
25 10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':
7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclo
propano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 87-1

En un matraz de una sola boca de 100 ml se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (3,00 g, 14,93 mmol), N,N-dimetilformamida (30,00 ml) y N,N,N'-trimetiletilendiamina (2,13 ml, 16,42 mmol). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla se concentró para eliminar DMF, obteniendo un producto en bruto del compuesto 87-1 (polvo sólido de color blanco, 4,50 g), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 283,15 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 87-2

El compuesto 87-1 (4,20 g, 14,83 mmol) y THF (50,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. En una atmósfera de nitrógeno y en enfriamiento con un baño de hielo, se añadió lentamente gota a gota bromuro de metilmagnesio (14,83 ml, 3 mol/l en THF, 44,49 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó y se hizo reaccionar. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en refrigeración con un baño de hielo para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto 87-2 (polvo sólido de color blanco, 3,30 g). ESI-MS m/z : 300,20 $[M+H]^+$.

5 Etapa 3: Síntesis del compuesto 87-3

El compuesto 87-2 (1,00 g, 3,33 mmol), diclorometano (10,00 ml), catalizador de (S,S)-Noyori (0,11 g, 0,17 mmol) y trietilamina (2,32 ml, 16,66 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 50 ml. En una atmósfera de nitrógeno y en enfriamiento con un baño de hielo, se añadió lentamente gota a gota ácido fórmico
10 (0,63 ml, 16,66 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó y se hizo reaccionar. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se realizó la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto 87-3 (aceite de color amarillo, 0,80 g). ESI-MS m/z : 302,32 $[M+H]^+$.

15 Etapa 4: Síntesis del compuesto 87-4

El compuesto 87-3 (0,70 g, 2,32 mmol), dimetilsulfóxido (10,00 ml), tetrahidrofurano (2,00 ml) y 4-metilbencenosulfonato de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propilo (3,59 g, 10,42 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. En una atmósfera de nitrógeno y en enfriamiento con un baño de hielo, se añadió
20 lentamente *terc*-butóxido de sodio (0,56 g, 5,79 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó y se hizo reaccionar. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en refrigeración con un baño de hielo para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y dos veces
25 con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto 87-4 (aceite de color amarillo, 0,85 g). ESI-MS m/z : 474,56 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 87-5

30 El compuesto 87-4 (0,85 g, 1,79 mmol), THF (2,00 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (3,58 ml, 1 mol/l en THF, 3,58 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de

una sola boca de 25 ml. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a 50 °C. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se añadió agua en refrigeración con un baño de hielo para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo el compuesto 87-5 (aceite de color amarillo, 0,66 g). ESI-MS m/z: 360,12 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 87-6

El compuesto 87-5 (0,60 g, 1,67 mmol), diclorometano (10,00 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,51 g, 4,16 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0,64 g, 3,33 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 25 ml. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se realizó la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto 87-6 (sólido de color amarillo, 0,44 g). ESI-MS m/z: 514,36 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 87-7

El compuesto 87-6 (89,0 mg, 0,17 mmol), M2 (89,0 mg, 0,12 mmol), carbonato de potasio (40,0 mg, 0,29 mmol), tolueno (1,50 ml), 1,4-dioxano (0,50 ml), agua (0,50 ml) y PdCl₂(dppf) (8,4 mg, 0,01 mmol) se añadieron secuencialmente en un tubo para microondas de 5 ml. Después de la purga con nitrógeno, la mezcla se agitó a 65 °C. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se realizó la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto 87-7 (sólido de color amarillo, 60,0 mg). ESI-MS m/z: 987,51 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 87-8

El compuesto 87-7 (60,0 mg, 0,06 mmol), carbonato de cesio (39,0 mg, 0,12 mmol) y N,N-dimetilformamida (30,00 ml) se añadieron secuencialmente en un vial de 10 ml. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a 80 °C. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla se concentró para eliminar DMF. El residuo se disolvió en DCM, se filtró, y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto de 87-8 (sólido de color amarillo, 35,0 mg). ESI-MS m/z: 829,37 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 87-9

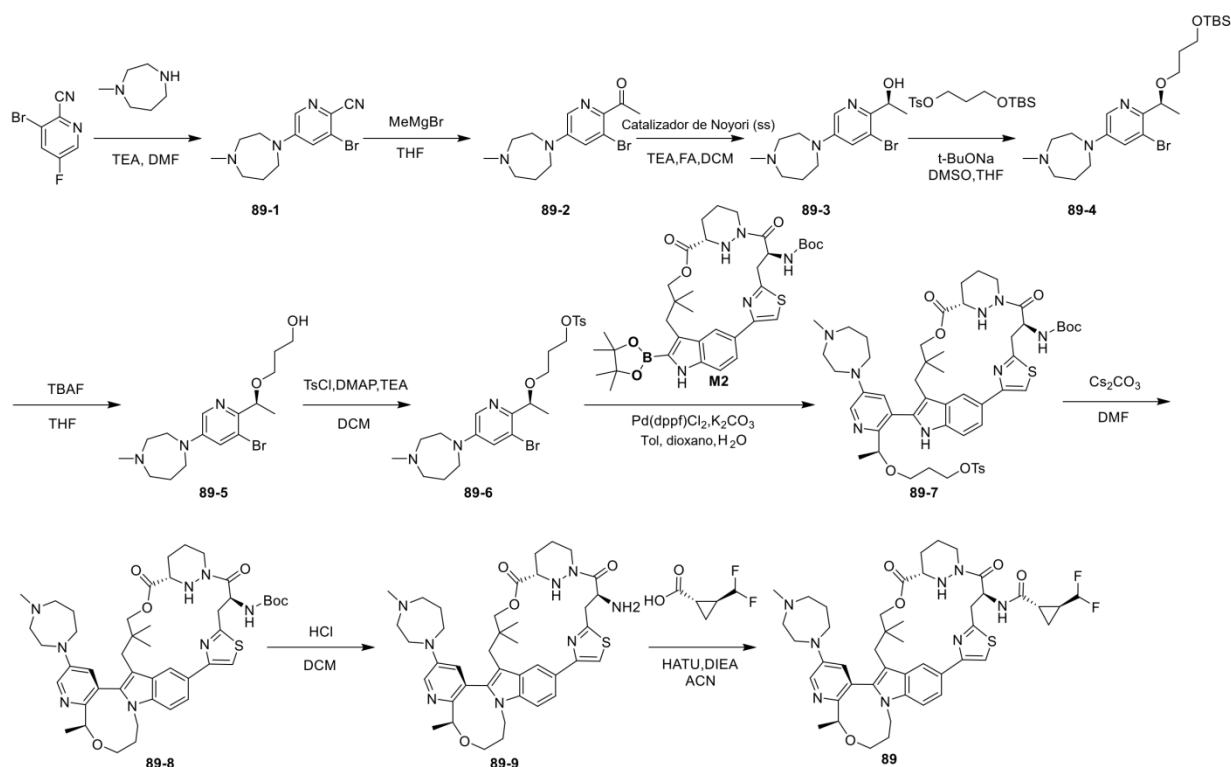
El compuesto 87-8 (35,0 mg, 0,04 mmol), DCM (2,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un vial de 10 ml. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera saturada y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 87-9 (sólido de color amarillo, 30,0 mg). ESI-MS m/z: 729,35 [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 87

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (6 µl, 0,06 mmol), HATU (47 mg, 0,12 mmol) y DIEA (27 µl, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió una solución del compuesto 87-9 (30,0 mg, 0,04 mmol) en acetonitrilo. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. (método básico). El eluyente se liofilizó para obtener el compuesto objetivo 87 (1,6 mg). ESI-MS m/z: 847,48 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz 1H), 7,24 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,89 – 5,64 (m, 2H), 5,29 – 5,26 (m, 6H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 4H), 3,97 – 3,89 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,44 – 3,38 (m, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,17 – 3,02 (m, 3H), 2,73 – 2,58 (m, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 3H), 2,17 – 2,12 (m, 7H), 1,79 – 1,72 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 7 H), 0,91 (s, 4H), 0,33 (s, 3H).

Ejemplo 89: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 89-1

En condiciones de baño de hielo-agua, se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (2,00 g, 9,95 mmol), trietilamina (4,15 ml, 29,85 mmol) y el compuesto N-metilhomopiperazina (1,25 g, 10,95 mmol) a DMF (20,00 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 89-1 (2,90 g, 98,74 %), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 295,07 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 89-2

El compuesto 89-1 (2,90 g, 9,82 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60,00 ml), se purgó con nitrógeno y se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (9,17 ml, 3,00 mol/l, 27,51 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. La solución de reacción se añadió gota a gota a 40 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo. El pH se ajustó a 3 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Después de la agitación durante 10 min, el pH se ajustó a 9 con una solución acuosa

saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 89-2 (1,17 g, 38,14 %). ESI-MS m/z : 312,07 $[M+H]^+$.

5 Etapa 3: Síntesis del compuesto 89-3

El compuesto 89-2 (1,17 g, 3,75 mmol), cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,12 g, 0,19 mmol) y TEA (2,60 ml, 18,74 mmol) se añadieron a DCM (10,00 ml). Se añadió ácido fórmico (0,72 g, 18,74 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 72 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 89-3 (0,61 g, 51,80 %). ESI-MS m/z : 314,22 $[M+H]^+$.

15 Etapa 4: Síntesis del compuesto 89-4

El compuesto 89-3 (610,00 mg, 1,94 mmol) y el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propilo (2006,58 mg, 5,82 mmol) se añadieron a DMSO (10,00 ml). A continuación, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (466,40 mg, 4,85 mmol) en tetrahidrofurano (2,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 89-4 (690,00 mg, 73,05 %). ESI-MS m/z : 486,28 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 89-5

25 El compuesto 89-4 (680,00 mg, 1,40 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (2,10 ml, 1,00 mol/l, 2,10 mmol) se añadieron a tetrahidrofurano (7,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 89-5 (500,00 mg, 96,09 %). ESI-MS m/z : 372,13 $[M+H]^+$.

30 Etapa 6: Síntesis del compuesto 89-6

El compuesto 89-5 (500,00 mg, 1,34 mmol), DMAP (328,15 mg, 2,69 mmol) y TEA

(1,12 ml, 8,06 mmol) se añadieron a DCM (10,00 ml). Se añadió en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (1280,19 mg, 6,71 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 89-6 (700,00 mg, 99,00 %). ESI-MS m/z: 526,22 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 89-7

El compuesto 89-6 (303,57 mg, 0,58 mmol), el compuesto M2 (200,00 mg, 0,29 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (23,52 mg, 0,03 mmol), carbonato de potasio (99,62 mg, 0,72 mmol), agua (0,50 ml) y 1,4-dioxano (2,00 ml) se añadieron a tolueno (6,00 ml). En una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 65 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 89-7 (200 mg, 68,46 %). ESI-MS m/z: 479,42 [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 89-8

El compuesto 89-7 (200,00 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (128,63 mg, 0,39 mmol) se añadieron a DMF (5,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 85 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (40 ml x 2), se lavó con salmuera saturada (40 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 89-8 (130 mg, 78,30 %). ESI-MS m/z: 841,66 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 89-9

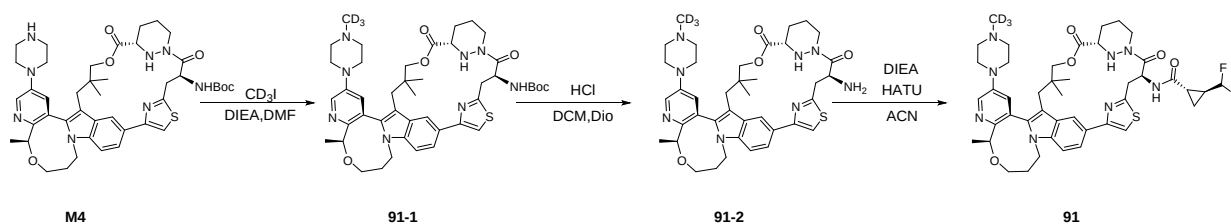
El compuesto 89-8 (130,00 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml). A continuación, se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con 5 ml de tolueno y se concentró a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 89-9 (90 mg, 78,57 %), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 741,66 [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 89

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (11,02 mg,

0,08 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,11 ml, 0,68 mmol) y HATU (38,35 mg, 0,10 mmol) en enfriamiento con baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 89-9 (50,00 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) y DIEA (0,11 ml, 0,68 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 89 (7 mg, 11,49 %). ESI-MS m/z: 859,49 [M+H]⁺.

Ejemplo 91: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-(metil-d3)piperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 91-1

El compuesto M4 (50,00 mg, 0,06 mmol), DMF (1,00 ml) y DIEA (0,03 ml, 0,15 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. Se añadió gota a gota una solución de CD₃I (8,91 mg, 0,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml). La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por TLC prep. produjo el compuesto objetivo 91-1 (35 mg, sólido espumoso de color beige). ESI-MS m/z: 830,65 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 91-2

El compuesto 91-1 (62,00 mg, 0,07 mmol), DCM (2,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,50 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que

el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se concentró a sequedad. Se añadió acetonitrilo, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo (3 ml x 2) para obtener la sal clorhidrato del compuesto objetivo 91-2 (54,5 mg, polvo de color amarillo pálido), que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. ESI-MS m/z: 730,25 [M+H]⁺.

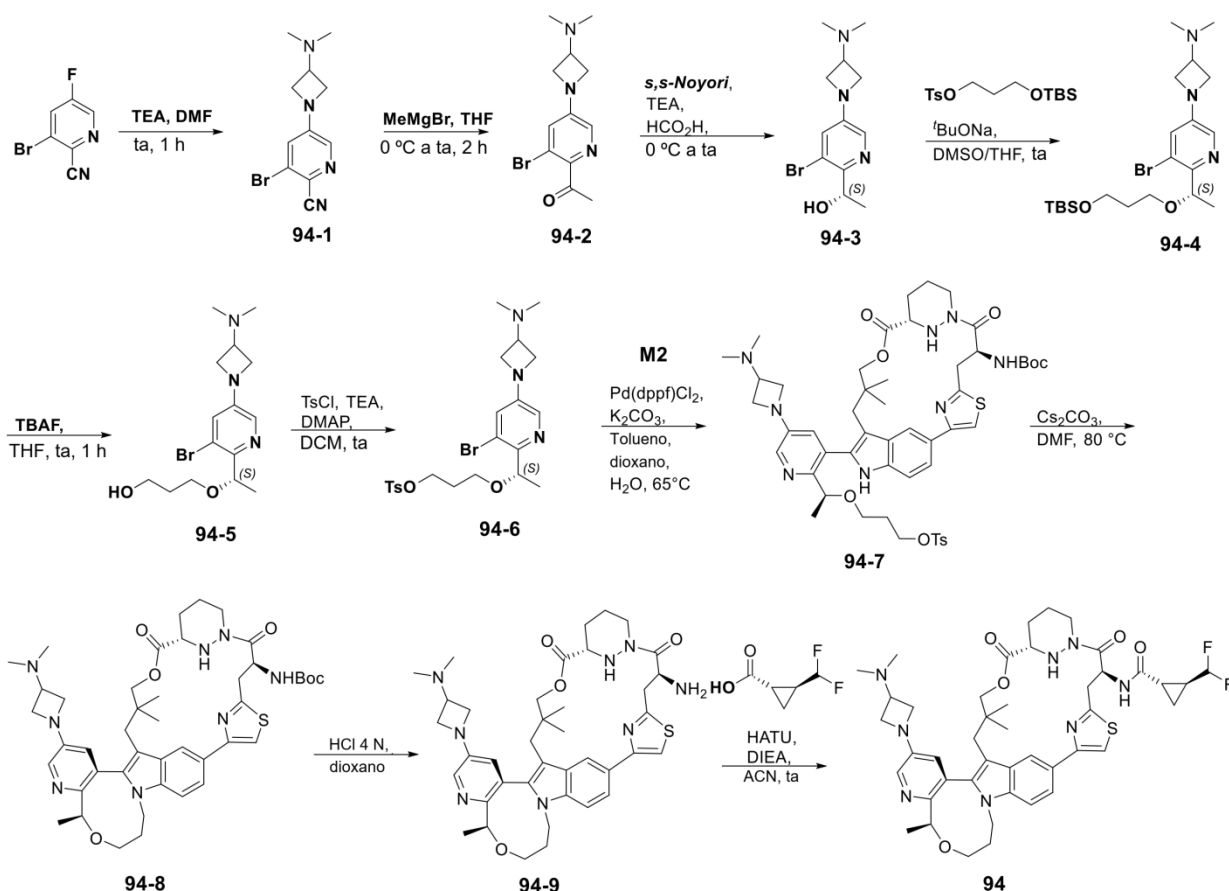
Etapa 3: Síntesis del compuesto 91

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropanocarboxílico (20,33 mg, 0,15 mmol), ACN (3,00 ml), HATU (85,21 mg, 0,22 mmol) y DIEA (0,10 ml, 0,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después del enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota una solución del compuesto 91-2 (sal clorhidrato: 54,50 mg, 0,07 mmol, disuelta en 1 ml de acetonitrilo con unas gotas de DIEA hasta que se disolvió por completo) en acetonitrilo. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por HPLC prep. y la liofilización del eluyente produjeron el compuesto objetivo 91 (22,5 mg). ESI-MS m/z: 848,63 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,90 – 5,64 (m, 2H), 4,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,29 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,16 (dc, J = 18,1, 6,2 Hz, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,40 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,34 (s, 4H), 3,25 (td, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 2H), 2,75 (s, 4H), 2,62 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,88 – 1,70 (m, 2H), 1,63 – 1,48 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,41 – 1,28 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,12 – 0,98 (m, 1H), 0,82 – 0,77 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,34 (s, 3H).

Ejemplo 94: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)cicloprop

ano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 94-1

El compuesto 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (3,0 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió DMF anhidra (30 ml), se pesaron TEA (9 ml) y diclorhidrato de 3-(dimetilamino)azetidina (2,9 g), se añadieron respectivamente y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se añadió salmuera saturada (25 ml), se extrajo con EA, y la fase orgánica se concentró a sequedad para obtener el compuesto objetivo 94-1 (3,5 g, 83,5 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 281,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 94-2

El compuesto 94-1 (3,5 g) y THF anhidro (70 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 250 ml, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota MeMgBr (3 M en THF, 12 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadió HCl (1 N, 30 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA (30 ml),

las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 94-2 (3,34 g, 90 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 298,4 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 94-3

5 El compuesto 94-2 (3,34 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron TEA (20 ml) y catalizador de s,s-Noyori (0,356 g), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota ácido fórmico (2 ml) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua
10 (50 ml), se extrajeron, la fase orgánica se recogió, y la fase acuosa se extrajo además dos veces con acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto axialmente quiral objetivo 94-3 (4,3 g, producto en bruto). ESI-MS m/z: 300,3 [M+H]⁺.

15 Etapa 4: Síntesis del compuesto 94-4

El compuesto 94-3 (1,05 g), sulfonato de 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbenceno (2,25 g) y DMSO/ACN (12 ml/3 ml) se pesaron y se añadieron en el matraz de reacción, respectivamente, y la temperatura se redujo a 10 °C bajo protección con N₂. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (1,0 g), y la
20 mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener 94-4 (1,99 g, producto en bruto). ESI-MS m/z: 472,6 [M+H]⁺.

25 Etapa 5: Síntesis del compuesto 94-5

El compuesto 94-4 (1,99 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió TBAF anhidro (1 N en THF, 7 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadieron carbonato de calcio (5 g), resina DOWEX(R)50WX8 (8 g) y metanol (20 ml),
30 respectivamente, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla se filtró con succión, y el filtrado se concentró a sequedad para obtener el

compuesto objetivo 94-5 (2,37 g, producto en bruto). ESI-MS m/z: 358,3 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 94-6

El compuesto 94-5 (2,37 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió DCM anhidro (20 ml), se pesaron y se añadieron TEA (3 ml) y DMAP (0,9 g),
5 respectivamente, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió TsCl (2,53 g), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadió salmuera saturada (25 ml), se extrajo con DCM, la fase orgánica se concentró a sequedad, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 94-6 (1,10 g, 30 % de
10 rendimiento). ESI-MS m/z: 512,6 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 94-7

El compuesto 94-6 (202 mg), M2 (110 mg), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg) y carbonato de potasio (63 mg) se pesaron respectivamente en un matraz de una sola boca de 100 ml. Se añadieron tolueno (6 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y 2 ml de agua. N₂ se reemplazó
15 3 veces. La mezcla se calentó a 65 °C y se hizo reaccionar durante 5 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua (20 ml cada vez), se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA. Las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el
20 compuesto objetivo 94-7 (200 mg, 88 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 999,4 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 94-8

El compuesto 94-7 (200 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron Cs₂CO₃ (250 mg) y DMF anhidra (12 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a
25 80 °C durante 1 h bajo protección con N₂. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 94-8 (125 mg, 75,5 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 827,2 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 94-9

30 El compuesto 94-8 (125 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano), y la mezcla se hizo

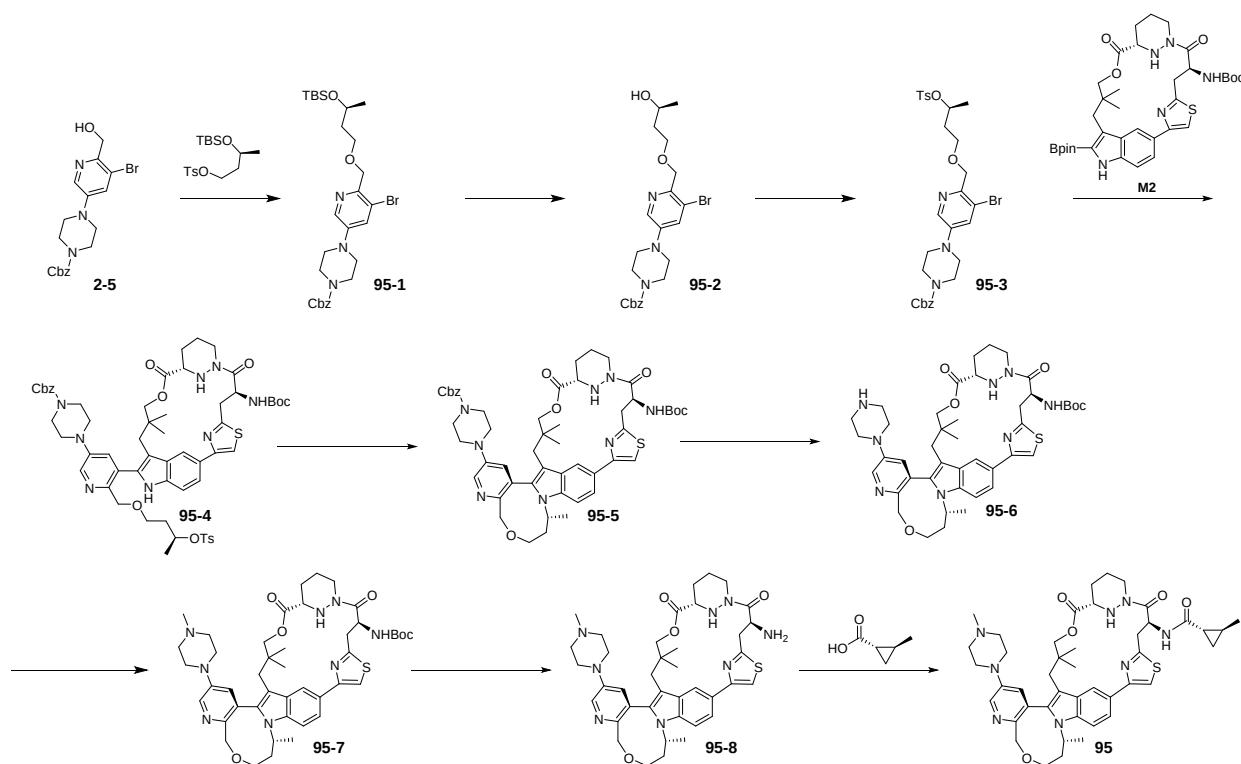
reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a presión reducida a sequedad para obtener el compuesto objetivo 94-9, el clorhidrato (140 mg, producto en bruto). ESI-MS m/z: 727,1 [M+H]⁺.

Etapas 10: Síntesis del compuesto 94

5 El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (70 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron HATU (131 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml) y acetonitrilo anhidro (10 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (5 ml) del compuesto 94-9 (140 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación (acetonitrilo al 60 %/agua) para obtener el compuesto objetivo 94 (19,7 mg, 13,44 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 845,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,97 – 5,81 (m, 2H), 4,60 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 23,7, 9,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 14,5, 4,4 Hz, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 5H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,32 (td, J = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,85 (td, J = 14,0, 2,1 Hz, 2H), 2,70 (td, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,36 (d, J = 13,4 Hz, 7H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 4H), 1,91 – 1,79 (m, 3H), 1,74 – 1,56 (m, 3H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,28 (ddd, J = 14,3, 8,1, 4,9 Hz, 2H), 1,14 (dt, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo	95:	Síntesis	del	compuesto
(1S,2S)-2-metil-N-((1 ⁹ R,6 ³ S,4S,Z)-1 ⁹ ,10,10-trimetil-1 ² -(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1 ⁸ ,1 ⁹ ,6 ¹ ,6 ² ,6 ³ ,6 ⁴ ,6 ⁵ ,6 ⁶ -octahidro-1 ⁵ H,1 ⁷ H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida				



Etapas 1: Síntesis del compuesto 95-1

El compuesto 2-5 (1,50 g, 3,69 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butilo (3,97 g, 11,08 mmol), DMSO (15 ml), THF (3 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió *tert*-butóxido de sodio (0,89 g, 9,23 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por TLC indicase que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 50/50) obtuvo finalmente el compuesto objetivo 95-1 (1,59 g). ESI-MS m/z : 592,41, $[M+H]^+$.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 95-2

El compuesto 95-1 (1,59 g, 0,84 mmol) y TBAF (15 ml, solución 1 M en THF) se añadieron en un matraz de una sola boca de 50 ml, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. Después de que el control por TLC indicase que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro

de amonio y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 50/50) obtuvo finalmente el compuesto objetivo 95-2 (1,28 g). ESI-MS m/z: 478,33, $[M+H]^+$.

5 Etapa 3: Síntesis del compuesto 95-3

El compuesto 95-2 (1,28 g, 2,676 mmol), DCM (13,00 ml), DIEA (1,33 ml, 8,03 mmol), DMAP (0,98 g, 8,03 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml, a continuación se añadió en lotes TosCl (1,02 g, 5,35 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, a la solución de reacción se le añadió gel de sílice para la preparación de muestras y la preparación de arena. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 90/10 a 50/50) obtuvo el compuesto 95-3 (1,2 g). ESI-MS m/z: 632,34, $[M+H]^+$.

15 Etapa 4: Síntesis del compuesto 95-4

El compuesto 95-3 (274 mg, 0,43 mmol), M2 (250 mg, 0,36 mmol), K_2CO_3 (125 mg, 0,90 mmol), $[PdCl_2(dppf)]$ (26 mg, 0,04 mmol), tolueno (3,00 ml), dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La mezcla se purgó, se protegió con nitrógeno, se calentó en un baño de aceite, la temperatura se mantuvo a razón de 60 °C a 65 °C y la mezcla se hizo reaccionar. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase acuosa se extrajo además con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto. La purificación por TLC prep. obtuvo el compuesto 95-4 (230 mg). ESI-MS m/z: 1119,66, $[M+H]^+$.

25 Etapa 5: Síntesis del compuesto 95-5

El compuesto 95-4 (210 mg, 0,19 mmol), DMF (20,00 ml) y Cs_2CO_3 (183 mg, 0,56 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite, la temperatura se mantuvo a razón de 60 °C a 65 °C y la mezcla se hizo reaccionar. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 95-5. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice obtuvo finalmente el compuesto objetivo 95-5 (17 mg). ESI-MS m/z: 947,64, [M+H]⁺.

5 Etapa 6: Síntesis del compuesto 95-6

El compuesto 95-5 (17 mg, 0,02 mmol), MeOH (2,00 ml) y Pd(OH)₂/C (20 mg, 0,14 mmol, Pd al 10 %) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La mezcla se purgó con hidrógeno, se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno, se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla se filtró para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 95-6 (17 mg), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 813,60, [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 95-7

15 El compuesto 95-6 (15 mg, 0,02 mmol), MeOH (2,00 ml), una solución acuosa al 37 % de formaldehído (17 mg) y HOAc (0,10 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NaBH₃CN (2,6 mg, 0,04 mmol), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se añadió etilendiamina para inactivar el exceso de formaldehído en la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para la interrupción, a continuación se extrajo con DCM y se separó; la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 95-7 (17 mg). ESI-MS m/z: 827,62, [M+H]⁺.

25 Etapa 8: Síntesis del compuesto 95-8

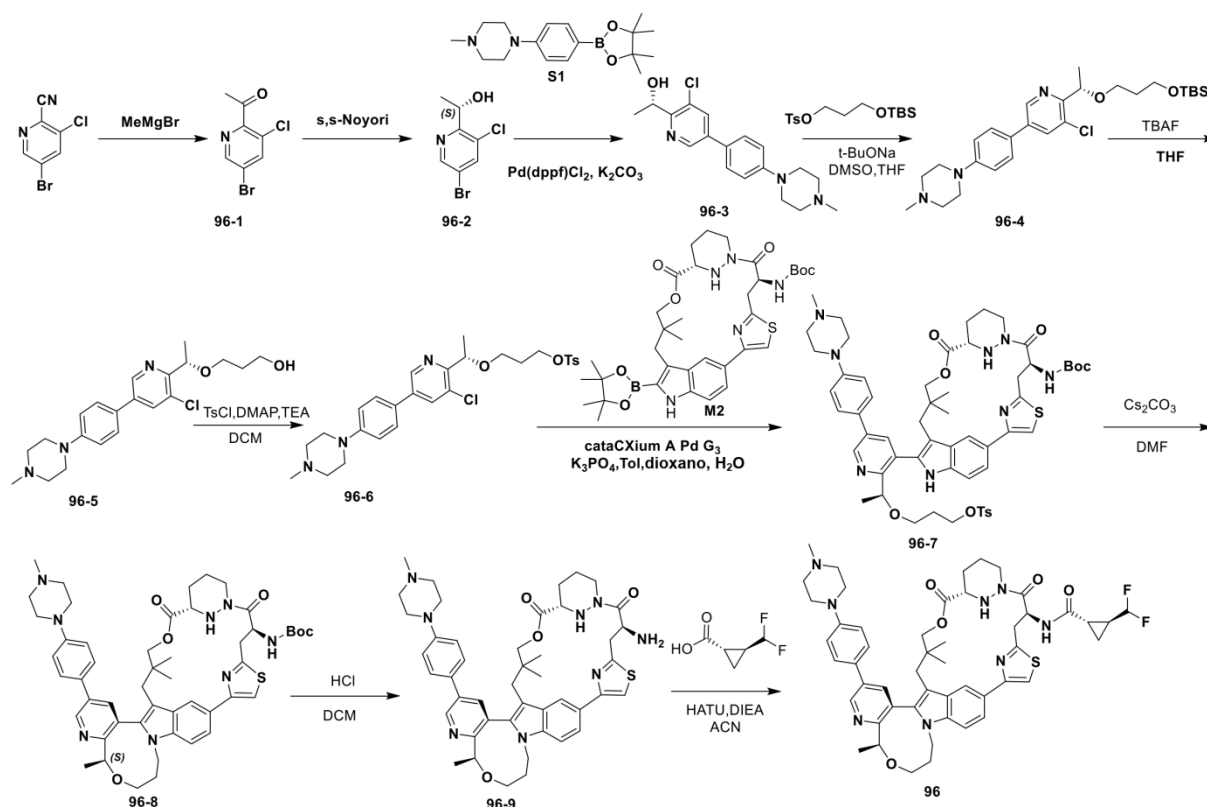
El compuesto 95-7 (17 mg, 0,02 mmol), DCM (1,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se añadió de nuevo DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo. Un producto en bruto del compuesto 95-8 (15 mg, sal clorhidrato)

se obtuvo en forma de un polvo sólido de color ligeramente amarillo, que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z : 727,57, $[M+H]^+$.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 95

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-metilciclopropanocarboxílico (2,5 mg, 0,025 mmol), HATU (16 mg, 0,041 mmol) y DIEA (0,02 ml, 0,124 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se añadió una solución del compuesto 95-8 (15,00 mg, 0,021 mmol) en acetonitrilo. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante un método ácido de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 95 (2,8 mg). ESI-MS m/z : 809,61, $[M+H]^+$.

Ejemplo 96: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-15H,17H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 96-1

El compuesto 5-bromo-3-cloroacrilonitrilo (2,0 g, 9,2 mmol) se añadió a THF anhidro (20,00 ml) bajo protección con nitrógeno, y se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (8,58 ml, 25,75 mmol) a -5 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla se hizo reaccionar a -5 °C durante 2 h y se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio. El pH se ajustó a 2 con HCl 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El pH se ajustó a 8 con carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 96-1 (2,0 g, 92,74 %). ESI-MS m/z: 235,28, [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 96-2

Se añadió trietilamina (14,23 ml, 102,36 mmol) en un matraz de tres bocas de 50 ml bajo protección con nitrógeno, se añadió gota a gota ácido fórmico (1,96 g, 42,65 mmol) a 0 °C. Después de que se completase la adición, se añadió catalizador de (s,s)-Noyori (0,27 g, 0,43 mmol) a 0 °C, se agitó durante 10 min, se añadió el compuesto 96-1 (2,00 g, 8,53 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 24 h. Se añadió EA para la dilución. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 4:1) para obtener el compuesto 96-2 (1,80 g, 89,23 %). ESI-MS m/z: 237,26, [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 96-3

El compuesto 96-2 (1,00 g, 4,23 mmol), S1 (1,41 g, 4,65 mmol), PdCl₂(dppf) (0,31 g, 0,42 mmol), carbonato de potasio (1,75 g, 12,69 mmol), 1,4-dioxano (15,00 ml) y agua (3,00 ml) se añadieron a un tubo para microondas de 20 ml, se burbujearon con nitrógeno y se hicieron reaccionar a 70 °C durante 3 h. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó, se evaporó de forma rotatoria y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 96-3 (1,32 g, 94,07 %). ESI-MS m/z: 332,41, [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 96-4

El compuesto 96-3 (1,50 g, 4,52 mmol) y el compuesto 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (4,67 g, 13,56 mmol) se añadieron a DMSO (15,00 ml) y, a continuación, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (1,09 g, 11,30 mmol) en tetrahidrofurano (3,00 ml), y la mezcla se

hizo reaccionar a 40 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 96-4 (1,20 g, 52,65 %). ESI-MS m/z: 504,28, [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 96-5

El compuesto 96-4 (1,2 g, 2,38 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (3,57 ml, 1,00 mol/l, 3,57 mmol) se añadieron a tetrahidrofurano (10,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 96-5 (0,52 mg, 56,03 %). ESI-MS m/z: 390,35, [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 96-6

El compuesto 96-5 (0,50 g, 1,28 mmol), DMAP (0,16 g, 1,28 mmol) y TEA (0,36 ml, 2,56 mmol) se añadieron a DCM (10,00 ml), se añadió en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (0,37 g, 1,92 mmol) en un baño de hielo-agua, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo dos veces con 40 ml de DCM, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 96-6 (0,52 g, 74,53 %). ESI-MS m/z: 544,26, [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 96-7

El compuesto 96-6 (258,88 mg, 0,48 mmol), el compuesto M2 (300,00 mg, 0,43 mmol), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (31,53 mg, 0,04 mmol), fosfato de potasio (183,61 mg, 0,86 mmol), agua (0,50 ml) y 1,4-dioxano (2,00 ml) se añadieron a tolueno (6,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 70 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 96-7 (270,00 mg, 58,05 %). ESI-MS m/z: 538,62, [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 96-8

El compuesto 96-7 (270,00 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (163,63 mg, 0,50 mmol) se añadieron a DMF (15,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 70 °C durante 2 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 96-8 (170 mg, 74,96 %). ESI-MS m/z: 903,63, [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 96-9

El compuesto 96-8 (170,00 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml), a continuación se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se añadieron 5 ml de tolueno para la dilución y se concentraron a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 96-9 (150 mg, 99,25 %), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 803,57, [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 96

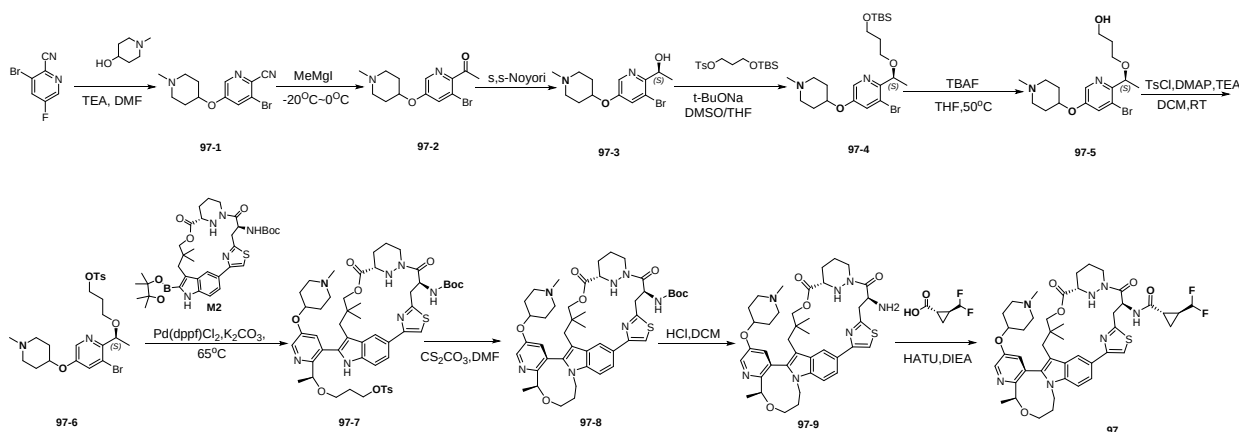
El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (16,26 mg, 0,12 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3,00 ml), se añadieron secuencialmente DIEA (0,16 ml, 1,00 mmol) y HATU (58,81 mg, 0,15 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 96-9 (80,00 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) y DIEA (0,16 ml, 1,00 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 96 (23,00 mg, 24,59 %). ESI-MS m/z: 921,57, [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 15,3, 5,1 Hz, 3H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,95 (td, J = 56,7, 5,1 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 15,9, 7,4 Hz, 2H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 25,9, 11,6 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 14,7, 8,9 Hz, 3H), 3,03 (t, J = 12,9 Hz, 3H), 2,87 (d, J =

3,7 Hz, 3H), 2,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 23,8, 13,4 Hz, 2H), 2,13 – 2,07 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,57 – 1,48 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,09 – 0,98 (m, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,34 (s, 3H).

Ejemplo 97: Síntesis del compuesto

5 (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



10 Etapa 1: Síntesis del compuesto 97-1

Se añadieron secuencialmente 1-metilpiperidin-4-ol (0,77 g, 6,72 mmol) y N,N-dimetilformamida (10,00 ml) en un matraz de una sola boca de 25 ml. Se añadió en lotes hidruro de sodio (0,40 g, 60 %, 9,95 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (1,00 g, 4,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se vertió en agua. Un sólido precipitó, se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto objetivo 97-1 (1,14 g). ESI-MS m/z: 296,0 [M+H]⁺.

20 Etapa 2: Síntesis del compuesto 97-2

El compuesto 97-1 (1,14 g, 3,85 mmol) y tetrahidrofurano (10,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 50 ml, la temperatura se redujo a -20 °C bajo protección con nitrógeno y, a continuación, se añadió gota a gota yoduro de metilmagnesio (3,85 ml, 3,00 mol/l, 11,55 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la

mezcla se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl , se ajustó a $\text{pH} = 4$ con ácido clorhídrico diluido y se agitó durante 30 min. A continuación, la mezcla se ajustó a $\text{pH} = 8$ con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

- 5 La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 97-2 (0,39 g). ESI-MS m/z : 313,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 97-3

- En un matraz de tres bocas de 25 ml se añadió trietilamina (4,34 ml, 31,21 mmol), la temperatura se redujo a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo protección con nitrógeno, se añadió gota a gota
10 ácido fórmico (0,24 ml, 6,24 mmol) y, a continuación, se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (15,78 mg, 0,03 mmol). La reacción se calentó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 15 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron finalmente el compuesto 97-2 (391,00 mg, 1,25 mmol) y diclorometano (1,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura
15 ambiente durante 24 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 97-3 (279,00 mg). ESI-MS m/z : 315,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Etapa 4: Síntesis del compuesto 97-4

- El compuesto 97-3 (259,00 mg, 0,82 mmol), dimetilsulfóxido (4,00 ml), tetrahidrofurano (1,00 ml) y 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (990,90 mg, 2,88 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 25 ml. Se añadió en lotes *terc*-butóxido de sodio (197,42 mg, 2,05 mmol) a $10\text{ }^\circ\text{C}$, y
25 la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, y la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el
30 compuesto objetivo 97-4 (293,00 mg). ESI-MS m/z : 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 97-5

El compuesto 97-4 (293,00 mg, 0,60 mmol) y tetrahidrofurano (5,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 25 ml. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (0,90 ml, 1,00 mol/l, 0,90 mmol) a 0 °C, y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 97-5 (183,00 mg). ESI-MS m/z: 373,1 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 97-6

El compuesto 97-5 (173,00 mg, 0,46 mmol), diclorometano (3,00 ml) y 4-dimetilaminopiridina (5,67 mg, 0,05 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 25 ml. A continuación, se añadieron en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (176,73 mg, 0,93 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 97-6 (254,00 mg). ESI-MS m/z: 527,1 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 97-7

El compuesto 97-6 (78,86 mg, 0,15 mmol), M2 (80,00 mg, 0,12 mmol), tolueno (1,50 ml), 1,4-dioxano (0,50 ml), agua (0,50 ml), carbonato de potasio (39,74 mg, 0,29 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (9,39 mg, 0,01 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El nitrógeno se reemplazó tres veces y, bajo protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 97-7 (42,00 mg). ESI-MS m/z: 507,7 1/2[M+2H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 97-8

El compuesto 97-7 (42,00 mg, 0,04 mmol), N,N-dimetilformamida (1,50 ml) y carbonato de cesio (40,47 mg, 0,12 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h.

Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 97-8 (32,00 mg). ESI-MS m/z : 842,4 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 97-9

El compuesto 97-8 (32,00 mg, 0,04 mmol), diclorometano (1,00 ml) y ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, el compuesto 97-9 (28,00 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS m/z : 742,4 [M+H]⁺.

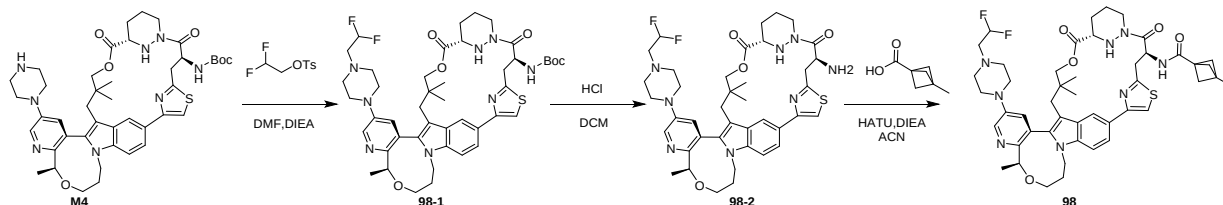
Etapas 10: Síntesis del compuesto 97

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (7,70 mg, 0,06 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,00 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (21,52 mg, 0,06 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,38 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió 97-9 (28,00 mg, 0,04 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Después de que el control por LC-MS indicase que la reacción se había completado, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 97 (10,70 mg). ESI-MS m/z : 860,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 5,80 (dd, J = 16,0, 4,4 Hz, 1H), 5,71 – 5,65 (m, 2H), 4,43 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 12,4, 5,8 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 14,6, 5,0 Hz, 1H), 3,81 – 3,66 (m, 3H), 3,46 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,39 (t, J = 16,7 Hz, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 3H), 2,07 (dt, J = 9,1, 4,8 Hz, 3H), 1,95 (t, J = 15,2 Hz, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 6H), 1,61 (dt, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,15 (dtt, J = 14,7, 10,3, 4,9 Hz, 4H), 1,01 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 5 98: Síntesis del compuesto

N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 98-1

El compuesto M4 (100,00 mg, 0,12 mmol), el compuesto p-toluenosulfonato de 2,2-difluoroetilo (28,97 mg, 0,14 mmol) y DIEA (0,06 ml, 0,37 mmol) se añadieron a DMF (3,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener un producto en bruto del compuesto 98-1 (90,00 mg, 83,43 %). ESI-MS m/z: 877,65 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 98-2

El compuesto 98-1 (90,00 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml), a continuación se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se añadieron 5 ml de tolueno para la dilución y se concentraron a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 98-2 (70 mg, 87,81 %), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 777,54, [M+H]⁺.

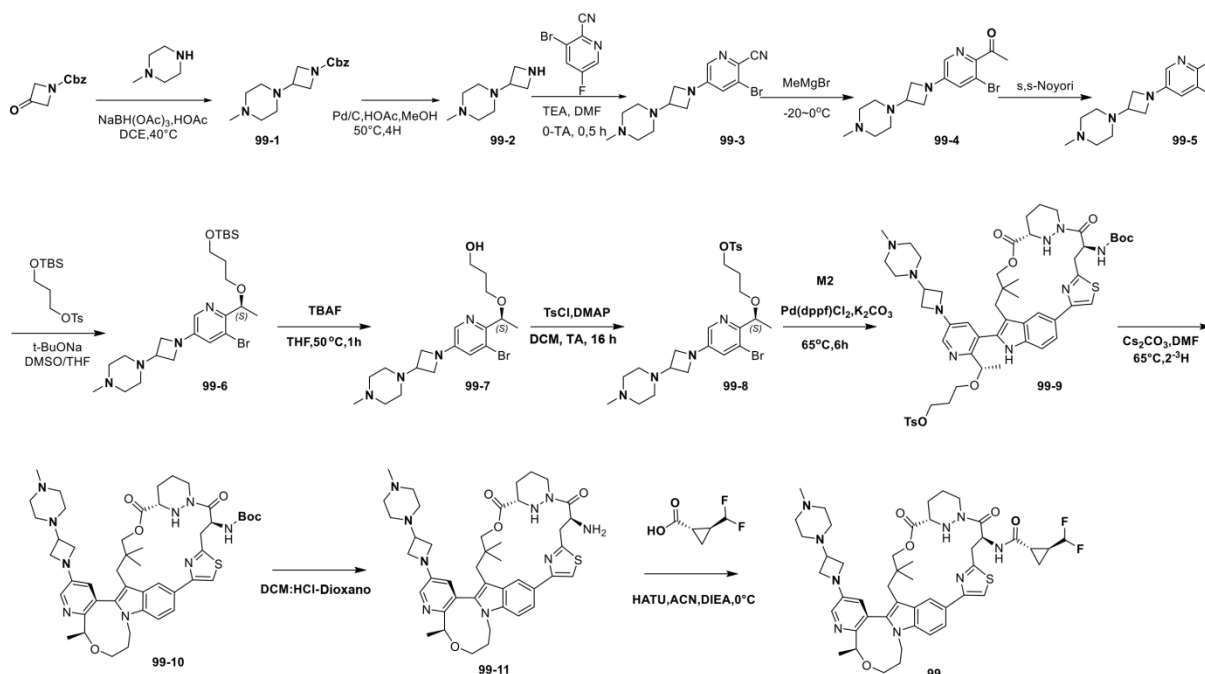
Etapa 3: Síntesis del compuesto 98

El compuesto ácido 1-metilbiciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico (13,64 mg, 0,11 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,15 ml, 0,90 mmol) y HATU (51,41 mg, 0,14 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 98-2 (70,00 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml) y DIEA (0,15 ml, 0,90 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante

1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 98 (32,00 mg, 39,64 %). ESI-MS m/z : 885,43, $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,18 (tt, $J = 55,7, 4,3$ Hz, 1H), 5,48 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 2H), 4,15 (c, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 12,7, 4,9$ Hz, 2H), 3,68 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,60 (t, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,38 (dd, $J = 14,7, 9,3$ Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,27 (s, 4H), 3,16 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,78 (tt, $J = 22,3, 11,1$ Hz, 3H), 2,68 (s, 4H), 2,41 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,10 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 9H), 1,56 – 1,47 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,32 (s, 3H).

Ejemplo 99: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidín-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 99-1

En un matraz de una sola boca de 100 ml se añadieron secuencialmente 3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo (5 g, 24,37 mmol), 1,2-dicloroetano (25,00 ml),

1-metilpiperazina (4,07 ml, 36,55 mmol) y ácido acético glacial (2,09 ml, 36,55 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,33 g, 48,73 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-1 (6,34 g, polvo sólido de color blanquecino). ESI-MS m/z: 290 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 99-2

El compuesto 99-1 (3 g, 10,37 mmol), paladio sobre carbono (1,54 g, 10 %, 1,45 mmol), metanol (30,00 ml) y ácido acético (10 gotas) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. Después de la purga con H₂, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se mantuvo a 50 °C para su reacción durante 4 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a sequedad. El resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-2 (1,6 g, sólido de color blanquecino). ESI-MS m/z: 156 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 99-3

Se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo (2 g, 9,95 mmol) y N,N-dimetilformamida (20,00 ml) en un matraz de una sola boca de 100 ml. A 0 °C, el compuesto 99-2 (1,54 g, 9,95 mmol) y trietilamina (4,15 ml, 29,85 mmol) se añadieron gota a gota. Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se extrajo 3 veces con agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se separaron y se concentraron para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-3 (1,9 g, sólido de color blanquecino). ESI-MS m/z: 336, 338 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 99-4

El compuesto 99-3 (1,9 g, 4,16 mmol) y THF (15 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 50 ml. El nitrógeno se purgó tres veces, la temperatura se redujo a -20 °C, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,89 ml, 5 3,00 mol/l, 11,66 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a 0 °C y la agitación se continuó para su reacción durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gota a gota ácido clorhídrico diluido 1 M para ajustar el pH a razón de aproximadamente 3 a 4; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-4 (1,78 g, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 354, 356 [M+H]⁺.

15 Etapa 5: Síntesis del compuesto 99-5

En un matraz de tres bocas de 100 ml se añadió secuencialmente trietilamina (8,40 ml, 60,47 mmol). A 0 °C, se añadió ácido fórmico (0,48 ml, 12,60 mmol), a continuación se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,03 g, 20 0,05 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió el compuesto 99-4 (1,78 g, 5,04 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente (temperatura del aceite: 28 °C) durante 20 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se 25 lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-5 (1,6 g, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 356, 358 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 99-6

30 El compuesto 99-5 (600,00 mg, 1,69 mmol) y

3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (1163,72 mg, 3,38 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml, y se disolvieron en dimetilsulfóxido (6,00 ml). En enfriamiento con hielo-agua, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (405,73 mg, 4,22 mmol) en THF/tetrahidrofurano (1,20 ml), y la
5 mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el
10 compuesto objetivo 99-6 (570 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 527, 529 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 99-7

El compuesto 99-6 (570 mg, 0,89 mmol), tetrahidrofurano (5,00 ml) y TBAF (1,34 ml, solución 1 M en THF) se añadieron en un matraz de una sola boca de 50 ml, y
15 la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gel de sílice para la preparación de muestras, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-7 (300 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 414, 416 [M+H]⁺.

20 Etapas 8: Síntesis del compuesto 99-8

El compuesto 99-7 (200 mg, 0,48 mmol), 4-dimetilaminopiridina (5,91 mg, 0,05 mmol), diclorometano (3,00 ml) y trietilamina (0,17 ml, 1,21 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A 0 °C, bajo protección con nitrógeno, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (184,47 mg, 0,97 mmol). Después de
25 que se completara la adición, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de
30 sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-8 (270 mg, mucosidad de color

rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 568, 570 $[M+H]^+$.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 99-9

El compuesto 99-8 (100 mg, 0,18 mmol), M2 (122,22 mg, 0,18 mmol), carbonato de potasio (60,88 mg, 0,44 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (14,37 mg, 0,02 mmol), tolueno (3,00 ml), 1,4-dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El nitrógeno se purgó tres veces, y la mezcla se agitó a razón de 60 °C a 65 °C durante 1,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-9 (85 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 528, $[M+2H]^{2+}/2$.

Etapas 10: Síntesis del compuesto 99-10

El compuesto 99-9 (85 mg, 0,08 mmol), DMF (3 ml) y Cs_2CO_3 (52,52 mg, 0,16 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se mantuvo a razón de 60 °C a 65 °C para su reacción durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 99-10, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 99-10 (71 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 442, $[M+2H]^{2+}/2$.

Etapas 11: Síntesis del compuesto 99-11

El compuesto 99-10 (71 mg, 0,08 mmol), DCM (2,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad, se añadió de nuevo DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo. Se obtuvo un producto en bruto del compuesto 99-11 (polvo sólido de color

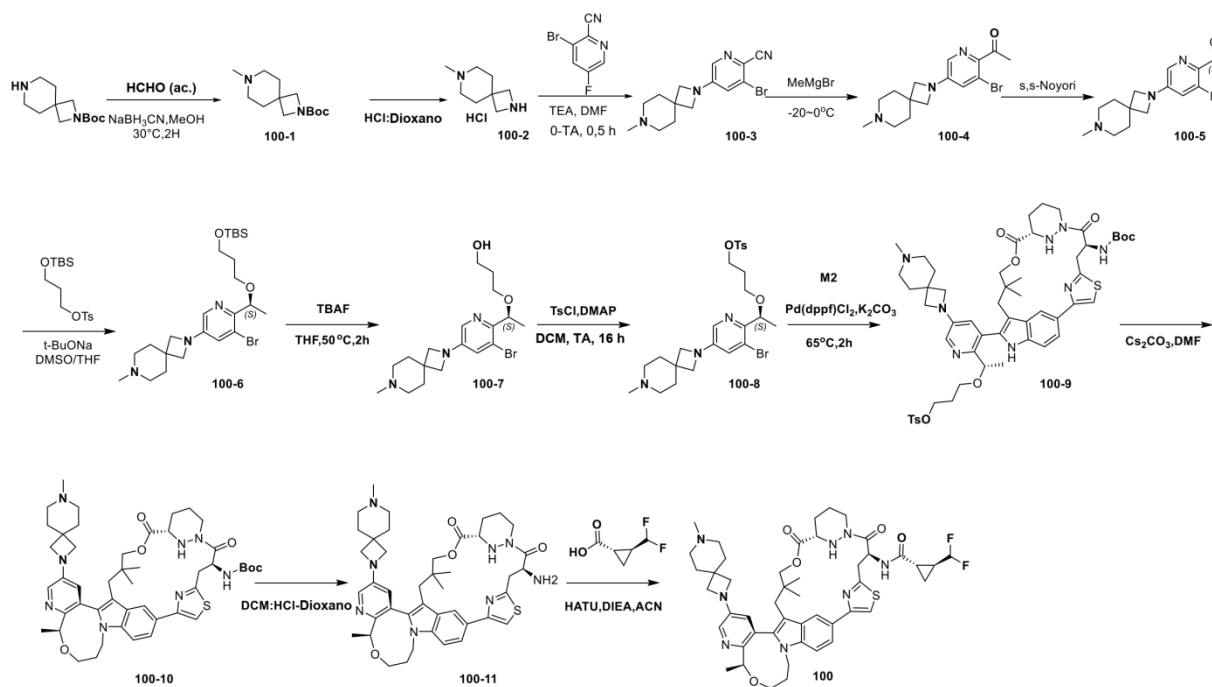
ligeramente amarillo, 62 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 783 [M+H]⁺.

Etapas 12: Síntesis del compuesto 99

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido
 5 (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (54,85 mg, 0,40 mmol),
 HATU/hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urano
 (229,85 mg, 0,60 mmol), acetonitrilo (3,00 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml,
 0,81 mmol). Después de la agitación a 0 °C durante 15 min, se añadió una solución del
 compuesto 99-11 (63,00 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) (se añadió gota a gota
 10 DIEA hasta que se disolvió), y el resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Después de
 que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se
 purificó directamente mediante un método ácido de HPLC prep., y el eluido se liofilizó
 para obtener finalmente el compuesto objetivo 99 (11,6 mg). ESI-MS m/z: 900 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91 (d, J =
 15 2,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J =
 2,5 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 3,9 Hz, 0,2H), 5,81 (d, J = 4,0 Hz, 0,5H), 5,71-5,68 (m, 1.3H),
 4,48 – 4,25 (m, 4H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,70-3,64
 (m, 2H), 3,60 – 3,48 (m, 4H), 3,27-3,14 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,52 (d,
 J = 14,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 2H), 2,10 – 1,89 (m, 4H), 1,86 – 1,73 (m,
 20 2H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,33-1,28 (m, 3H), 1,19-1,11 (m, 3H),
 1,03 (s, 3H), 0,44 (s, 3H).

Ejemplo 100: Síntesis del compuesto
 (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(7-metil-2,7-diazaespiro[
 3.5]nonan-2-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[
 25 3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)
 ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 100-1

En un matraz de una sola boca de 100 ml se añadieron secuencialmente 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 22,09 mmol), una solución acuosa al 37 % de formaldehído (17,91 g, 220,93 mmol) y metanol (50,00 ml). Se añadió en lotes cianoborohidruro de sodio (2,78 g, 44,19 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 100-1 (5,31 g, polvo sólido de color blanquecino). ESI-MS *m/z*: 241 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 100-2

El compuesto 100-1 (5,31 g, 22,09 mmol), diclorometano (20,00 ml) y ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (40,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml, y la reacción se realizó a 25 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad y se evaporó dos veces con diclorometano para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo 100-2 (3,1 g, sólido de color blanquecino). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS *m/z*:

141 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 100-3

En un matraz de una sola boca de 100 ml se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo (2 g, 9,95 mmol) y DMF (20,00 ml). A 0 °C, el
5 compuesto 100-2 (1,75 g, 9,95 mmol) y trietilamina (4,15 ml, 29,85 mmol) se añadieron gota a gota. Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se extrajo 3 veces con agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y
10 salmuera, se separaron y se concentraron para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el producto objetivo 100-3 (1,34 g, sólido de color blanquecino). ESI-MS m/z: 322, 324 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 100-4

15 El compuesto 100-3 (1,34 g, 4,17 mmol) y THF (15 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 50 ml. El nitrógeno se purgó tres veces, la temperatura se redujo a -20 °C, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,89 ml, 3,00 mol/l, 11,66 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a 0 °C y la agitación se continuó para su reacción durante 2 h. Después de
20 que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gota a gota ácido clorhídrico diluido 1 M para ajustar el pH a razón de aproximadamente 3 a 4; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto,
25 que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 100-4 (1,00 g, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 339, 341 $[M+H]^+$.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 100-5

En un matraz de una sola boca de 500 ml se añadió secuencialmente trietilamina
30 (4,93 ml, 35,48 mmol). A 0 °C, se añadió ácido fórmico (0,28 ml, 7,39 mmol), a

continuación se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,02 g, 0,03 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió el compuesto 100-4 (1,00 g, 2,96 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente (temperatura del aceite: 28 °C) durante 20 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 100-5 (0,47 g, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 341, 343 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 100-6

El compuesto 100-5 (420,00 mg, 1,23 mmol) y 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (850,61 mg, 2,47 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml, y se disolvieron en dimetilsulfóxido (5,00 ml). En enfriamiento con hielo-agua, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (296,56 mg, 3,09 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 ml), y la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 100-6 (330 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 512, 514 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 100-7

El compuesto 100-6 (330 mg, 0,97 mmol), tetrahidrofurano (5,00 ml) y TBAF (0,97 ml, solución 1 M en THF) se añadieron en un matraz de una sola boca de 50 ml, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gel de sílice para la preparación de muestras, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener

finalmente el compuesto objetivo 100-7 (280 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 399, 401 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 100-8

El compuesto 100-7 (280 mg, 0,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (8,59 mg, 0,07 mmol), diclorometano (3,00 ml) y trietilamina (0,24 ml, 1,76 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A 0 °C, bajo protección con nitrógeno, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (268,01 mg, 1,41 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 100-8 (320 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 552, 554 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 100-9

El compuesto 100-8 (100 mg, 0,18 mmol), M2 (125,55 mg, 0,18 mmol), K₂CO₃/carbonato de potasio (62,54 mg, 0,45 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (14,78 mg, 0,02 mmol), tolueno (3,00 ml), 1,4-dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El nitrógeno se purgó tres veces, y la mezcla se agitó a razón de 60 °C a 65 °C durante 1,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 100-9 (113 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 520, [M+2H]²⁺/2.

Etapas 10: Síntesis del compuesto 100-10

El compuesto 100-9 (113 mg, 0,11 mmol), DMF (3 ml) y Cs₂CO₃ (70,83 mg, 0,22 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se mantuvo

a razón de 60 °C a 65 °C para su reacción durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 100-10, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 100-10 (94 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 434 1/2[M+2]⁺.

Etapas 11: Síntesis del compuesto 100-11

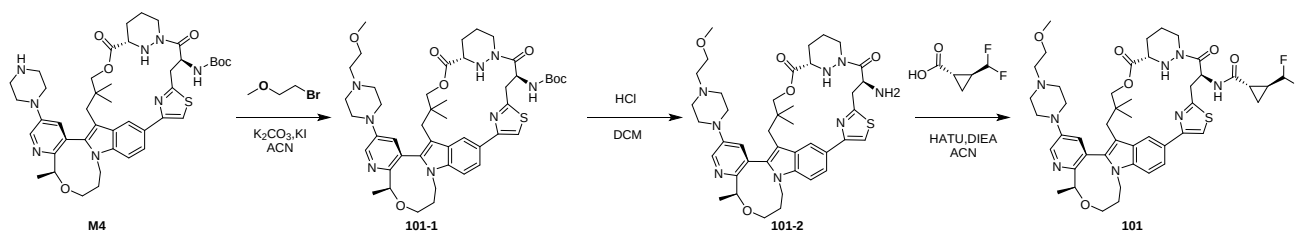
El compuesto 100-10 (94 mg, 0,08 mmol), DCM (2,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad, se añadió de nuevo DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo. Se obtuvo un producto en bruto del compuesto 100-11 (polvo sólido de color ligeramente amarillo, 83 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 768 [M+H]⁺.

Etapas 12: Síntesis del compuesto 100

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (84 mg, 0,55 mmol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (312,28 mg, 0,82 mmol), acetonitrilo (3,00 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,09 mmol). Después de la agitación a 0 °C durante 15 min, se añadió una solución del compuesto 100-11 (84,00 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) (se añadió gota a gota DIEA hasta que se disolvió), y el resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante un método ácido de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 100 (7,6 mg). ESI-MS m/z: 885 [M+H]⁺.

Ejemplo 101: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)cicloprop

ano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 101-1

El compuesto M4 (100,00 mg, 0,12 mmol), el compuesto 2-bromoetil metil éter (20,52 mg, 0,15 mmol), carbonato de potasio (17,00 mg, 0,12 mmol) y yoduro de potasio (20,42 mg, 0,12 mmol) se añadieron a acetonitrilo (2,00 ml), y la reacción se realizó a 70 °C durante 8 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de DCM, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener un producto en bruto del compuesto 101-1 (107,00 mg, 99,87 %). ESI-MS m/z: 871,71 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 101-2

El compuesto 101-1 (107,00 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml), a continuación se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se añadieron 5 ml de tolueno para la dilución y se concentraron a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 101-2 (90 mg, 95,04 %), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 771,49, $[M+H]^+$.

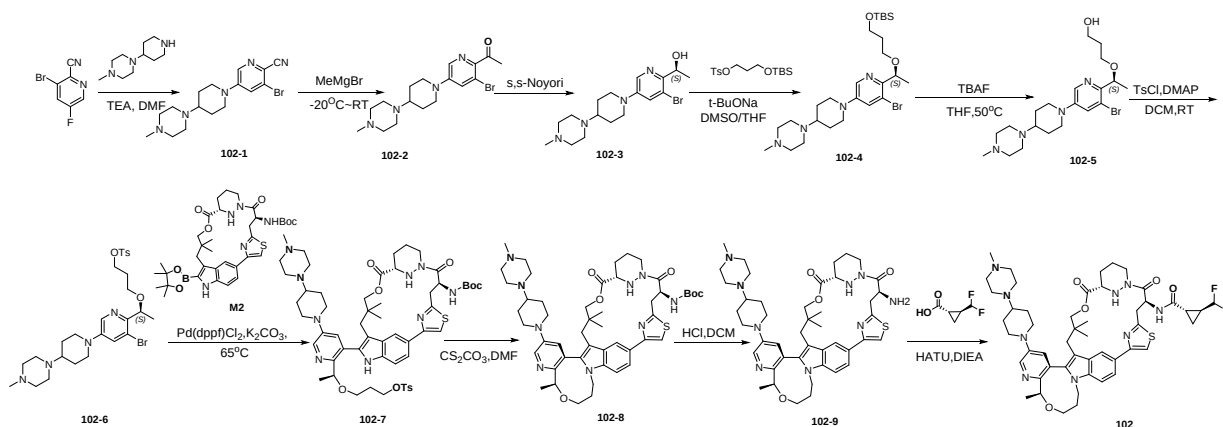
Etapa 3: Síntesis del compuesto 101

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (25,41 mg, 0,19 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,26 ml, 1,56 mmol) y HATU (88,75 mg, 0,23 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 101-2 (90,00 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (5,00 ml) y DIEA (0,26 ml, 1,56 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener

el compuesto 101 (73,00 mg, 70,33 %). ESI-MS m/z : 889,44, $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,95 (td, J = 56,7, 5,1 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,56 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 4,15 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 12,4, 4,5 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 21,5, 7,5 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 7H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 3,01 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,76 (dt, J = 12,6, 8,2 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 13,3 Hz, 4H), 2,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,29 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,10 (dt, J = 9,2, 5,1 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,66 (td, J = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,09 – 0,99 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,32 (s, 3H).

Ejemplo 102: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 102-1

En un matraz de una sola boca de 50 ml se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (2,00 g, 9,95 mmol), N,N-dimetilformamida (20,00 ml) y 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (2,19 g, 11,94 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (3,46 ml, 24,88 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la

solución de reacción se vertió en agua, un sólido precipitó, se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto objetivo 102-1 (3,19 g). ESI-MS m/z: 364,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 102-2

5 El compuesto 102-1 (3,19 g, 8,76 mmol) y tetrahidrofurano (30,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a -20 °C y, a continuación, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (8,76 ml, 3,00 mol/l, 26,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se
10 interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl, se ajustó a pH = 4 con ácido clorhídrico diluido y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se ajustó a pH = 8 con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna
15 para obtener el compuesto objetivo 102-2 (2,06 g). ESI-MS m/z: 381,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 102-3

En un matraz de tres bocas de 100 ml se añadió trietilamina (15,02 ml, 108,05 mmol). Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió gota a gota ácido fórmico (1,02 ml, 27,01 mmol) y, a continuación, se añadió cloruro de
20 (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,07 g, 0,11 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 15 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, finalmente se añadieron el compuesto 102-2 (2,06 g, 5,40 mmol) y diclorometano (5,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se
25 extrajo dos veces con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 102-3 (1,53 g). ESI-MS m/z: 383,1 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 102-4

30 El compuesto 102-3 (800,00 mg, 2,09 mmol), dimetilsulfóxido (10,00 ml),

tetrahidrofurano (2,00 ml) y 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (2,52 g, 7,30 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió en lotes *terc*-butóxido de sodio (501,40 mg, 5,22 mmol) a 10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 102-4 (972,00 mg). ESI-MS m/z : 555,3 $[M+H]^+$.

10 Etapa 5: Síntesis del compuesto 102-5

El compuesto 102-4 (970,00 mg, 1,75 mmol) y tetrahidrofurano (10,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (2,27 ml, 1,00 mol/l, 2,27 mmol) a 0 °C, y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 102-5 (723,00 mg). ESI-MS m/z : 441,2 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 102-6

El compuesto 102-5 (723,00 mg, 1,64 mmol), diclorometano (10,00 ml) y 4-dimetilaminopiridina (20,04 mg, 0,16 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadieron en lotes cloruro de *p*-toluenosulfonilo (624,52 mg, 3,28 mmol) y trietilamina (0,57 ml, 4,09 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 102-6 (1,14 g). ESI-MS m/z : 595,2 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 102-7

El compuesto 102-6 (154,02 mg, 0,26 mmol), M2 (120,00 mg, 0,17 mmol), tolueno (1,50 ml), 1,4-dioxano (0,50 ml), agua (0,50 ml), carbonato de potasio (59,57 mg, 0,43 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (14,05 mg, 0,02 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de

una sola boca de 10 ml. El nitrógeno se purgó tres veces y, bajo protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 102-7 (67,00 mg). ESI-MS m/z: 541,8 1/2[M+2H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 102-8

El compuesto 102-7 (61,00 mg, 0,06 mmol), N,N-dimetilformamida (5,00 ml) y carbonato de cesio (55,13 mg, 0,17 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 102-8 (64,00 mg). ESI-MS m/z: 910,5 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 102-9

El compuesto 102-8 (64,00 mg, 0,07 mmol), diclorometano (2,00 ml) y ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa para obtener el producto en bruto, el compuesto 102-9 (57,00 mg). ESI-MS m/z: 810,4 [M+H]⁺.

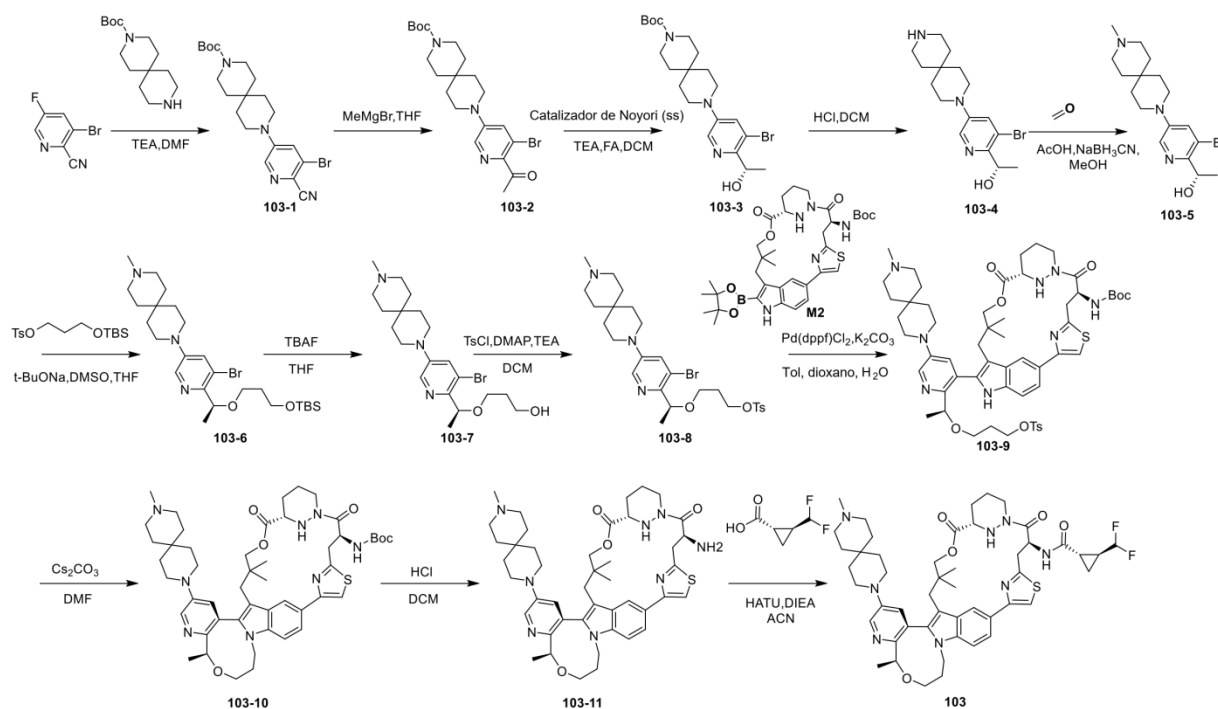
Etapa 10: Síntesis del compuesto 102

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (14,37 mg, 0,11 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (40,15 mg, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 102-9 (57,00 mg, 0,07 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por

LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 102 (9,30 mg). ESI-MS m/z : 928,5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 57,3, 4,1 Hz, 1H), 5,69 (td, J = 8,1, 7,5, 2,5 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 21,2, 10,2 Hz, 2H), 4,30 (dd, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,02 (m, 5H), 3,80 – 3,64 (m, 4H), 3,46 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 3H), 3,28 – 3,23 (m, 3H), 3,01 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,82 – 2,76 (m, 1H), 2,50 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 4H), 1,97 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 3H), 1,63 (tt, J = 13,1, 6,4 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (dd, J = 9,3, 4,6 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,44 (s, 3H).

Ejemplo 103: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-piridido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 103-1

En condiciones de baño de hielo-agua, se añadieron secuencialmente

3-bromo-5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo (3,00 g, 14,93 mmol), trietilamina (6,22 ml, 44,78 mmol) y el compuesto 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (4,18 g, 16,42 mmol) a DMF (30,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, el producto
 5 precipitó y se filtró. La torta de filtro se lavó con 30 ml de agua y se secó para obtener un producto en bruto del compuesto 103-1 (polvo sólido de color blanco, 6,10 g), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 435,11 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 103-2

El compuesto 103-1 (6,00 g, 13,78 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60,00 ml),
 10 la atmósfera se purgó con nitrógeno, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (13,78 ml, 3,00 mol/l, 41,35 mmol) a -20 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. La solución de reacción se añadió gota a gota a 40 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo, se ajustó a pH = 3 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y se agitó durante
 15 10 min. A continuación, el resultante se ajustó a pH = 9 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con 40 ml x 2 de EA, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-2 (2,10 g, 33,68 %). ESI-MS m/z: 452,18, [M+H]⁺.

20 Etapas 3: Síntesis del compuesto 103-3

El compuesto 103-2 (2,10 g, 4,64 mmol), cloruro de
 (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,15 g, 0,23 mmol) y TEA (6,45 ml, 46,42 mmol) se añadieron a DCM (20,00 ml). Se añadió ácido fórmico (1,07 g, 23,21 mmol) en un baño de hielo-agua, y la reacción se realizó a
 25 temperatura ambiente durante 72 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de DCM, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-3 (1,12 g, 53,10 %). ESI-MS m/z: 454,18 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 103-4

30 El compuesto 103-3 (1,12 g, 2,46 mmol) se disolvió en DCM (2,00 ml), a

continuación se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (4,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se diluyó con 40 ml de tolueno y se concentró a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 103-4 (0,90 g, polvo sólido de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 354,13, [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 103-5

El compuesto 103-4 (0,90 g, 2,54 mmol) se añadió a metanol (10,00 ml). En un baño de hielo-agua, se añadieron ácido acético (0,29 ml, 5,08 mmol) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,41 g, 37 %, 5,08 mmol), y la mezcla se mantuvo para su reacción durante 10 min. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,24 g, 3,81 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se ajustó hasta que se hizo básica con amoníaco 7 M en una solución de metanol, se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-5 (1,10 g, 117,57 %). ESI-MS m/z: 368,16, [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 103-6

El compuesto 103-5 (1,10 g, 2,99 mmol) y el compuesto 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (3,09 g, 8,96 mmol) se añadieron a DMSO (10,00 ml) y, a continuación, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (0,72 g, 7,47 mmol) en tetrahidrofurano (2,00 ml), y la reacción se realizó a 40 °C durante 3 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de EA, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-6 (0,70 g, 43,48 %). ESI-MS m/z: 540,37, [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 103-7

El compuesto 103-6 (700,00 mg, 1,29 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,94 ml, 1,00 mol/l, 1,94 mmol) se añadieron a THF/tetrahidrofurano (7,00 ml), y la reacción se realizó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-7 (0,52 g, 94,19 %). ESI-MS m/z: 426,27, [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 103-8

El compuesto 103-7 (520,00 mg, 1,22 mmol), DMAP (297,97 mg, 2,44 mmol) y TEA (0,85 ml, 6,10 mmol) se añadieron a DCM (8,00 ml). Se añadió en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (813,74 mg, 4,27 mmol) en un baño de hielo-agua, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de DCM, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-8 (515 mg, 72,74 %). ESI-MS m/z: 580,35, $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 103-9

El compuesto 103-8 (167,44 mg, 0,29 mmol), el compuesto M2 (100,00 mg, 0,14 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (11,76 mg, 0,01 mmol), carbonato de potasio (49,82 mg, 0,36 mmol), agua (0,50 ml) y 1,4-dioxano (1,00 ml) se añadieron a tolueno (3,00 ml), y la reacción se realizó a 65 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-9 (140 mg, 90,96 %). ESI-MS m/z: 534,54, $[M+H]^+$.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 103-10

El compuesto 103-9 (140,00 mg, 0,13 mmol) y carbonato de cesio (85,50 mg, 0,26 mmol) se añadieron a DMF (14,00 ml), y la reacción se realizó a 85 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de EA, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 103-10 (80 mg, 68,12 %). ESI-MS m/z: 895,71, $[M+H]^+$.

Etapa 11: Síntesis del compuesto 103-11

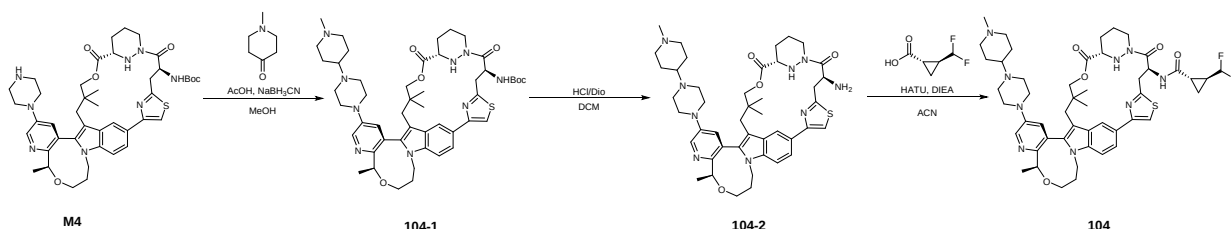
El compuesto 103-10 (80,00 mg, 0,09 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml), a continuación se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se añadieron 5 ml de tolueno para la dilución y se concentraron a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 103-11 (50 mg,

70,35 %), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z : 795,71, $[M+H]^+$.

Etapas 12: Síntesis del compuesto 103

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (10,28 mg, 0,08 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,10 ml, 0,63 mmol) y HATU (35,89 mg, 0,09 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 103-11 (50,00 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) y DIEA (0,10 ml, 0,63 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 103 (10 mg, 16,02 %). ESI-MS m/z : 913,52, $[M+H]^+$.

Ejemplo 104: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-(1-metilpiperidin-4-il)pirazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 104-1

El compuesto M4 (200,0 mg, 0,12 mmol), ácido acético (29,5 mg, 0,50 mmol) y metanol (4,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente N-metil-4-piperidona (55,7 mg, 0,50 mmol), y la reacción se mantuvo durante 15 min. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (34,8 mg, 0,36 mmol), la temperatura se elevó a 50 °C, y la reacción se agitó con calentamiento durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a la solución de reacción se le añadió lentamente bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH a razón de 8 a 9 y se concentró para eliminar el metanol. A continuación, el

resultante se extrajo con EA (20 ml x 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y la fase orgánica se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 104-1, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el producto objetivo 104-1 (140,0 mg, sólido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 910,21 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 104-2

El compuesto 104-1 (140,00 mg, 0,15 mmol), DCM (3,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,54 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad, se añadió de nuevo DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo. Se obtuvo un producto en bruto del compuesto 104-2 (polvo sólido de color ligeramente amarillo, 120,0 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 810,23, [M+H]⁺.

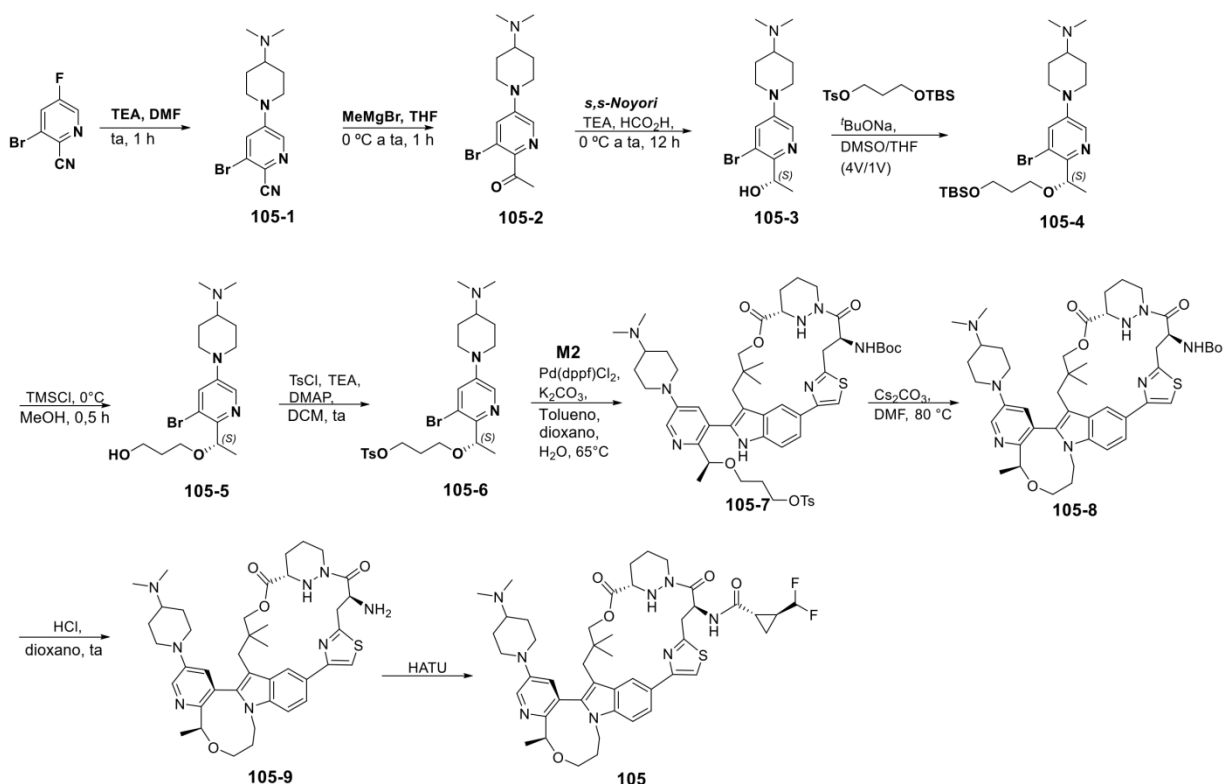
Etapas 3: Síntesis del compuesto 104

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (24,18 mg, 0,18 mmol), HATU (112,62 mg, 0,30 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,74 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se añadió una solución del compuesto 104-2 (120,00 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante un método básico de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 104 (53,70 mg). ESI-MS m/z: 928,46, [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,88 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 3H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 7H), 3,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 2,64-2,59 (m, 4H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,31 – 2,27 (m, 1H),

2,15-2,08 (m, 5H), 1,99 (s, 1H), 1,85-1,64 (m, 7H), 1,43 – 1,34 (m, 6H), 1,08 – 1,03 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 1H), 0,32 (s, 3H).

Ejemplo 105: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 105-1

El compuesto 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (3,0 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió DMF anhidra (30 ml), se pesaron y se añadieron TEA (10 ml) y 4-dimetilaminopiperidina (3,5 ml), respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se añadió salmuera saturada (25 ml), se extrajo con EA, y la fase orgánica se concentró a sequedad para obtener el compuesto objetivo 105-1 (5,14 g, producto en bruto). ESI-MS m/z: 309,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 105-2

El compuesto 105-1 (4,8 g) y THF anhidro (100 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 250 ml, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota MeMgBr (3 M en THF, 15,6 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadió HCl (1 N, 30 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA (30 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 105-2 (3,33 g, 65 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 326,4 [M+H]⁺.

10 Etapa 3: Síntesis del compuesto 105-3

El compuesto 105-2 (3,33 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron TEA (17 ml) y catalizador de s,s-Noyori (0,32 g), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota ácido fórmico (2 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), se extrajeron, la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo además dos veces con acetato de etilo (25 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto axialmente quiral objetivo 105-3 (3,0 g, 90 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 328,3 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 105-4

El compuesto 105-3 (1,3 g) y 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (2,23 g) y DMSO/THF (10 ml/2,5 ml) se pesaron y se añadieron en el matraz de reacción, respectivamente, y la temperatura se redujo a 10 °C bajo protección con N₂; se añadió *tert*-butóxido de sodio (0,80 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h; la reacción se completó, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el

compuesto 105-4 (1,69 g, 85 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 500,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 105-5

El compuesto 105-4 (1,69 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió metanol anhidro (20 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota TMSCl (0,2 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente a sequedad para obtener el compuesto objetivo 105-5 (1,31 g, 100 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 385,3 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 105-6

El compuesto 105-5 (1,31 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió DCM anhidro (15 ml), se pesaron y se añadieron TEA (6 ml) y DMAP (21 mg), respectivamente, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió TsCl (1,4 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadió salmuera saturada (25 ml), se extrajo con DCM, la fase orgánica se concentró a sequedad, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 105-6 (1,80 g, 98 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 540,5 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 105-7

El compuesto 105-6 (468 mg), M2 (300 mg), Pd(dppf)Cl₂ (71 mg) y carbonato de potasio (180 mg) se pesaron y se añadieron respectivamente en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadieron tolueno (12 ml), 1,4-dioxano (4 ml) y 4 ml de agua, el N₂ se purgó 3 veces, y la mezcla se calentó a 65 °C y se hizo reaccionar durante 5 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 20 ml de EA y 20 ml de agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además 2 veces con EA. Las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 105-7 (310 mg, 70 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 514,6 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 105-8

El compuesto 105-7 (310 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml,

se pesaron Cs_2CO_3 (295 mg) y DMF anhidra (15 ml), y la reacción se realizó a 80 °C durante 1 h bajo protección con N_2 . Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 105-8 (260 mg, 100 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 854,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 105-9

El compuesto 105-8 (260 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a presión reducida a sequedad para obtener el compuesto objetivo 105-9, el clorhidrato (276 mg, producto en bruto). ESI-MS m/z: 754,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

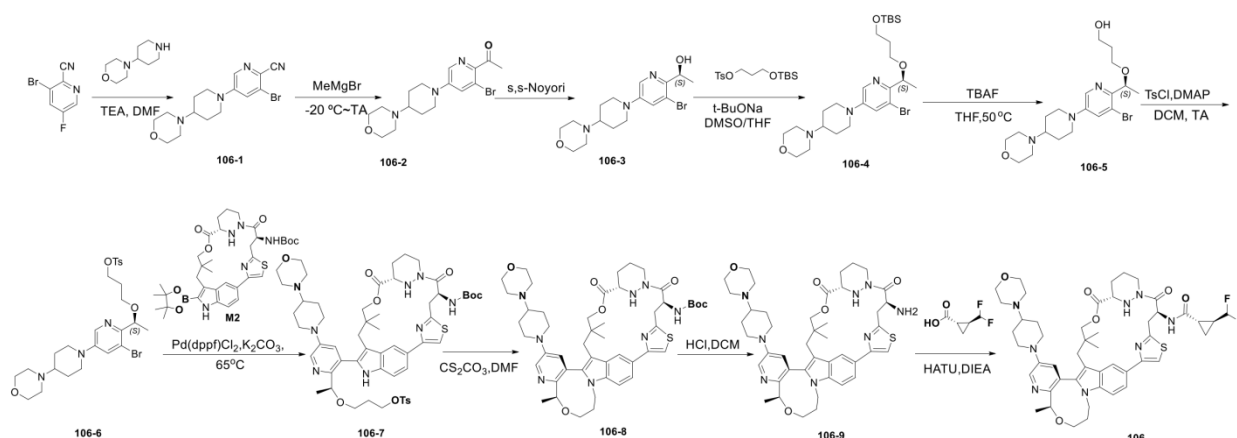
Etapas 10: Síntesis del compuesto 105

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (108 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, HATU (302 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,66 ml) y acetonitrilo anhidro (20 ml) se pesaron, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (20 ml) del compuesto 105-9 (260 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación (acetonitrilo al 60 %/agua) para obtener el compuesto objetivo 105 (61,8 mg, 20,5 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 873,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,95 – 5,87 (m, 1H), 5,77 (dd, J = 57,6, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 23,7, 9,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 14,5, 4,4 Hz, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 5H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,32 (td, J = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,85 (td, J = 14,0, 2,1 Hz, 2H), 2,70 (td, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,36 (d, J = 13,4 Hz, 7H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 4H), 1,91 – 1,79 (m, 3H), 1,74 – 1,56 (m, 3H), 1,52 (d, J =

6,4 Hz, 3H), 1,28 (ddd, J = 14,3, 8,1, 4,9 Hz, 2H), 1,14 (dt, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H).

Ejemplo 106: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-morfolinopiperidin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 106-1

En un matraz de una sola boca de 50 ml se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (1,50 g, 7,46 mmol), N,N-dimetilformamida (17,00 ml) y 4-morfolinopiperidina (1,65 g, 9,70 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (2,59 ml, 18,66 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se vertió en agua, un sólido precipitó, se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto objetivo 106-1 (2,50 g). ESI-MS m/z: 351,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 106-2

El compuesto 106-1 (2,50 g, 7,12 mmol) y tetrahidrofurano (25,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a -20 °C y, a continuación, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (7,12 ml, 3,00 mol/l, 21,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se

interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl , se ajustó a $\text{pH} = 4$ con ácido clorhídrico diluido y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se ajustó a $\text{pH} = 8$ con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

- 5 La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 106-2 (2,34 g). ESI-MS m/z : 368,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 106-3

- En un matraz de tres bocas de 100 ml se añadió trietilamina (22,08 ml, 158,85 mmol). Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió
10 gota a gota ácido fórmico (1,20 ml, 31,77 mmol) y, a continuación, se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,08 g, 0,13 mmol). La reacción se calentó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 15 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió finalmente el compuesto 106-2 (2,34 g, 6,35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La reacción
15 estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 106-3 (1,11 g). ESI-MS m/z : 370,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 106-4

- 20 El compuesto 106-3 (1,11 g, 3,00 mmol), dimetilsulfóxido (10,00 ml), tetrahidrofurano (2,00 ml) y 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (3,61 g, 10,49 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió en lotes *terc*-butóxido de sodio (0,72 g, 7,49 mmol) a $10\text{ }^\circ\text{C}$, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa,
25 según se controló por LC-MS, y la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 106-4 (1,44 g). ESI-MS m/z : 542,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Etapas 5: Síntesis del compuesto 106-5

El compuesto 106-4 (1,44 g, 2,65 mmol) y tetrahidrofurano (15,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (5,31 ml, 1,00 mol/l, 5,31 mmol) a 0 °C, y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 106-5 (1,25 g). ESI-MS m/z: 428,1 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 106-6

El compuesto 106-5 (1,25 g, 2,92 mmol), diclorometano (13,00 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,71 g, 5,84 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadió en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (1,11 g, 5,84 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 106-6 (0,16 g). ESI-MS m/z: 582,2 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 106-7

El compuesto 106-6 (100,43 mg, 0,17 mmol), M2 (100,00 mg, 0,14 mmol), tolueno (1,50 ml), 1,4-dioxano (0,50 ml), agua (0,50 ml), carbonato de potasio (49,66 mg, 0,36 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (11,76 mg, 0,01 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El nitrógeno se purgó tres veces y, bajo protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 106-7 (88,00 mg). ESI-MS m/z: 535,3 1/2[M+2H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 106-8

El compuesto 106-7 (88,00 mg, 0,08 mmol), N,N-dimetilformamida (5,00 ml) y carbonato de cesio (80,44 mg, 0,25 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se

diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 106-8 (67,00 mg). ESI-MS m/z: 897,5 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 106-9

5 El compuesto 106-8 (67,00 mg, 0,07 mmol), diclorometano (2,00 ml) y ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (1,50 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente
10 etapa para obtener el producto en bruto, el compuesto 106-9 (59,00 mg). ESI-MS m/z: 797,4 [M+H]⁺.

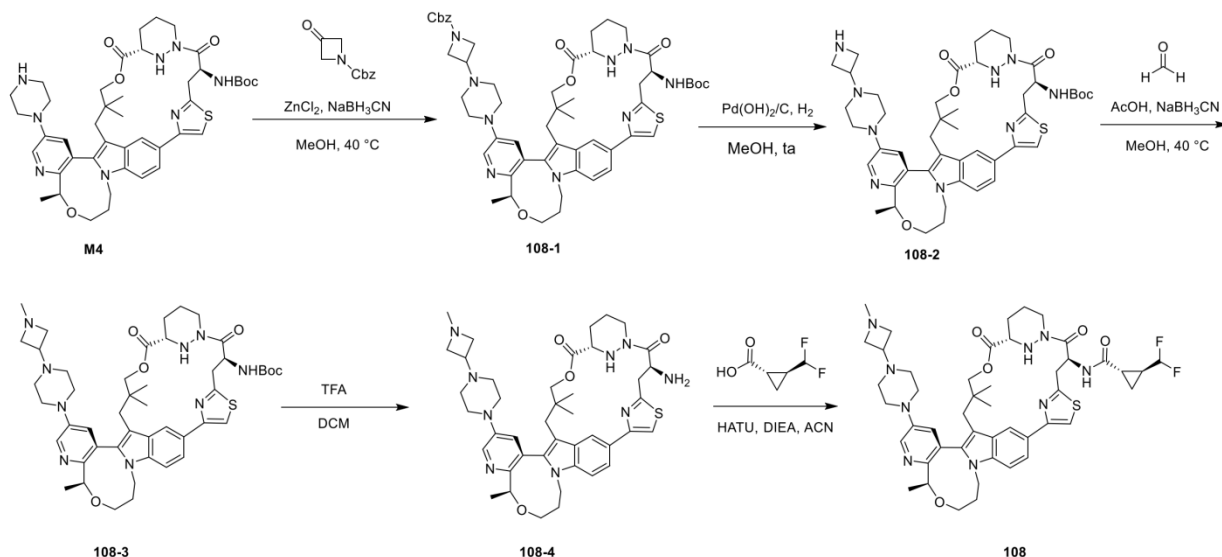
Etapa 10: Síntesis del compuesto 106

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (15,11 mg, 0,11 mmol) y
15 N,N-dimetilformamida (1,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (42,21 mg, 0,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,74 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 106-9 (59,00 mg, 0,07 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por
20 LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 106 (35,20 mg). ESI-MS m/z: 915,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,96 – 5,70 (m, 2H), 4,59 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,22 (dc, J = 12,9, 6,1 Hz, 2H), 4,07 – 3,95 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 8H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 4H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,73 – 2,66 (m, 4H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 2,04 – 1,99 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,32 – 1,29 (m, 1H), 1,17 – 1,12 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

30 Ejemplo 108: Síntesis del compuesto

(1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-(1-metilazetidín-3-il)pi
perazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',
2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)cic
lopropano-1-carboxamida



5

Eta 1: Síntesis del compuesto 108-1

En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron secuencialmente 1-benciloxycarbonilazetidín-3-ona (50,5 mg) y ZnCl_2 (0,25 ml, 1 M en THF) a una solución de M4 (100,0 mg) en MeOH (4,0 ml) y, a continuación, el sistema se agitó en un baño de aceite a 40 °C durante 1 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (38,6 mg), y la reacción continuó agitándose en el baño de aceite a 40 °C durante 2 h. Se añadieron más cantidad de 1-benciloxycarbonilazetidín-3-ona (50,5 mg) y ZnCl_2 (0,25 ml, 1 M en THF) y, a continuación, el sistema se agitó en un baño de aceite a 40 °C durante 1 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (38,6 mg), y la reacción continuó agitándose en el baño de aceite a 40 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y se separó; la fase acuosa se extrajo además dos veces con DCM, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto 108-1 (100 mg). ESI-MS m/z: 502,0, $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$.

Eta 2: Síntesis del compuesto 108-2

Se añadió Pd(OH)₂/C (50,0 mg, Pd al 10 %) a una solución del compuesto 108-1 (100 mg) en MeOH (4,0 ml). Después de la purga repetida con hidrógeno, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se filtró para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 108-2 (polvo sólido de color blanquecino, 50 mg), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 435,0, [M+2H]²⁺/2.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 108-3

Se añadió HOAc (9,9 µl) a una solución del compuesto 108-2 (50,0 mg) en MeOH (2,0 ml). El sistema anterior se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, a continuación se añadieron una solución acuosa al 37 % de formaldehído (11 µl) y cianoborohidruro de sodio (4,3 mg), y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con DCM y se separó, la fase acuosa se extrajo además dos veces con DCM, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron adicionalmente para obtener un producto en bruto del compuesto 108-3 (40 mg), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 442,0, [M+2H]²⁺/2.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 108-4

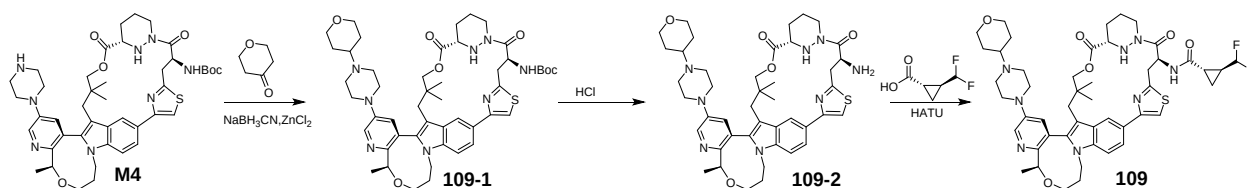
Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una solución del compuesto 108-3 (40 mg) en DCM (2,0 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad. A continuación, se añadieron diclorometano y una solución saturada de carbonato de sodio para la extracción y la separación, y la fase acuosa se extrajo además dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron adicionalmente para obtener un producto en bruto del compuesto 108-4 (40 mg, sal clorhidrato), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 782,5, [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 108

A temperatura ambiente, se añadieron HATU (38,9 mg) y DIEA (42 μ l) a una solución del compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (13,9 mg) en acetonitrilo (1,0 ml). La solución anterior se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y, a continuación, se añadió una solución del compuesto 108-4 y DIEA (42 μ l) en acetonitrilo (1,0 ml) al sistema anterior, y el sistema se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que se completase la reacción, el sistema se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía preparativa (acetonitrilo:agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 %) = 3:2). A continuación, se añadió una cantidad apropiada de una solución de bicarbonato de sodio a la solución preparada para neutralizar el ácido trifluoroacético, se concentró adicionalmente para eliminar acetonitrilo, a continuación se añadió diclorometano para la extracción y la separación, la fase acuosa se extrajo además dos veces con diclorometano, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron adicionalmente para obtener el compuesto objetivo 108 (13,0 mg). ESI-MS m/z: 900,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,86 (td, 1H), 4,60 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,81 – 3,75 (m, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,47 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,35 – 3,23 (m, 5H), 3,22 – 3,02 (m, 5H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,50 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,37 – 2,18 (m, 3H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35 – 1,29 (m, 3H), 1,18 – 1,12 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 109: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-piridino[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 109-1

En un matraz de una sola boca de 25 ml se añadieron secuencialmente
 5 tetrahidropirano (9 μ l, 0,10 mmol), tetrahidrofurano (5,00 ml) y cloruro de cinc (0,15 ml, 1 mol/l en THF, 0,15 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió M4 (80 mg, 0,10 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (13,6 mg, 0,22 mmol), y la reacción se agitó a 50 °C. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió
 10 una solución saturada de cloruro de amonio para interrumpir la reacción, se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto 109-1 (sólido de color blanco, 52,0 mg). ESI-MS m/z : 897,48 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 109-2

15 El compuesto 109-1 (52,0 mg, 0,06 mmol), DCM (1,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano) (1,00 ml) se añadieron secuencialmente en un vial de 10 ml, y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera saturada y se
 20 concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 109-2 (sólido de color amarillo, 50,0 mg). ESI-MS m/z : 796,97 $[M+H]^+$.

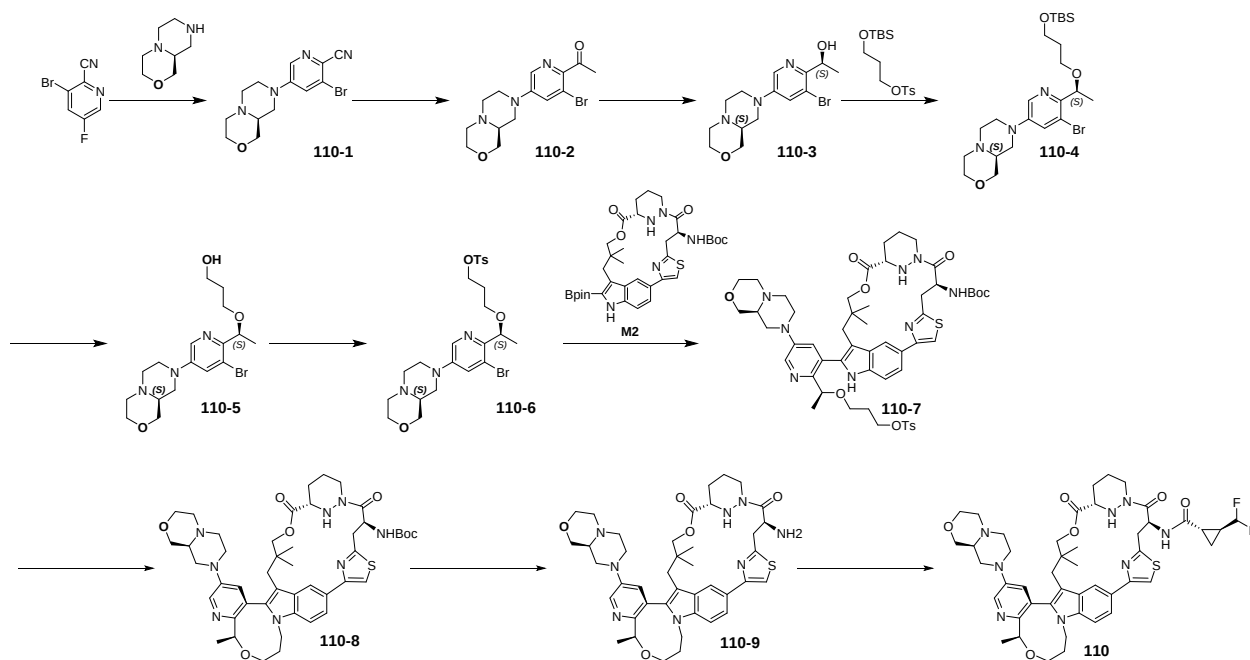
Etapas 3: Síntesis del compuesto 109

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (7 μ l, 0,08 mmol), HATU (71,5 mg, 0,19 mmol) y DIEA (42 μ l, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se añadió una solución del compuesto 109-2 (50,0 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo.

Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante un método básico de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 109 (6,6 mg). ESI-MS m/z : 915,10, $[M+H]^+$.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,96 – 5,67 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 4,28 – 4,16 (m, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 3H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,50 – 3,28 (m, 8H), 3,23 – 3,12 (m, 3H), 2,76 – 2,57 (m, 2H), 2,41 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 2,11 – 1,77 (m, 10H),
10 1,74 – 1,57 (m, 4H), 1,51 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 110: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((S)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 110-1

El sustrato 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (1,3 g) se añadió en un matraz de
20 una sola boca de 100 ml, se añadió THF (20 ml), se pesaron y se añadieron DIEA

(2,67 ml) y (S)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (0,92 g), respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se añadió NaCl saturado (25 ml), se extrajo con EA y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 110-1 (1,58 g). ESI-MS m/z:

5 323,24 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 110-2

El compuesto 110-1 (1,58 g) y THF anhidro (16 ml) se añadieron a un matraz de tres bocas de 100 ml, la temperatura se redujo a -20 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota MeMgBr (3 M en THF, 4,89 ml), y la mezcla se calentó a
10 temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadió HCl (1 N, 30 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA (30 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el
15 compuesto objetivo 110-2 (0,87 g). ESI-MS m/z: 340,26 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 110-3

El compuesto 110-2 (0,87 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron TEA (10 ml) y catalizador de s,s-Noyori (0,16 g), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota ácido fórmico (0,59 g), y
20 la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), se extrajeron, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con acetato de etilo (25 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el
25 concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto axialmente quiral objetivo 110-3 (0,66 g). ESI-MS m/z: 342,27 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 110-4

El compuesto 110-3 (0,95 g),
3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (1,99 g) y DMSO/THF
30 (7 ml/1,5 ml) se pesaron y se añadieron en el matraz de reacción, respectivamente, y la

temperatura se redujo a 10 °C bajo protección con N₂; se añadió *terc*-butóxido de sodio (0,46 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h; la reacción se completó, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 110-4 (0,52 g). ESI-MS m/z: 514,40 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 110-5

El compuesto 110-4 (0,52 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió metanol anhidro (10 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota TMSCl (0,1 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente a sequedad para obtener el compuesto objetivo 110-5 (0,52 g). ESI-MS m/z: 400,32 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 110-6

El compuesto 110-5 (0,52 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió DCM anhidro (6 ml), se pesaron y se añadieron DIEA (0,64 ml) y DMAP (0,48 g), respectivamente, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió TsCl (0,50 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadió NaCl saturado (25 ml), se extrajo con DCM, la fase orgánica se concentró a sequedad, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 110-6 (0,2 g). ESI-MS m/z: 554,32 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 110-7

El compuesto 110-6 (96 mg), M2 (100 mg), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg) y carbonato de potasio (50 mg) se pesaron y se añadieron respectivamente en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadieron tolueno (1,5 ml), 1,4-dioxano (0,5 ml) y 0,5 ml de agua, el N₂ se purgó 3 veces, y la mezcla se calentó a 65 °C y se hizo reaccionar durante 5 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 20 ml de EA y 20 ml de agua para la extracción. La fase acuosa se extrajo además 2 veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 110-7 (87 mg). ESI-MS m/z : 522,42 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 110-8

5 El compuesto 110-7 (87 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron Cs_2CO_3 (82 mg) y DMF anhidra (9 ml), y la reacción se realizó a 80 °C durante 1 h bajo protección con N_2 . Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en
10 columna para obtener el compuesto objetivo 110-8 (64 mg). ESI-MS m/z : 867,65 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 110-9

El compuesto 110-8 (64 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron 2 ml de DCM, a continuación se añadieron lentamente gota a gota 2 ml de
15 ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a presión reducida a sequedad para obtener el compuesto objetivo 110-9, el clorhidrato (64 mg). ESI-MS m/z : 767,6 $[M+H]^+$.

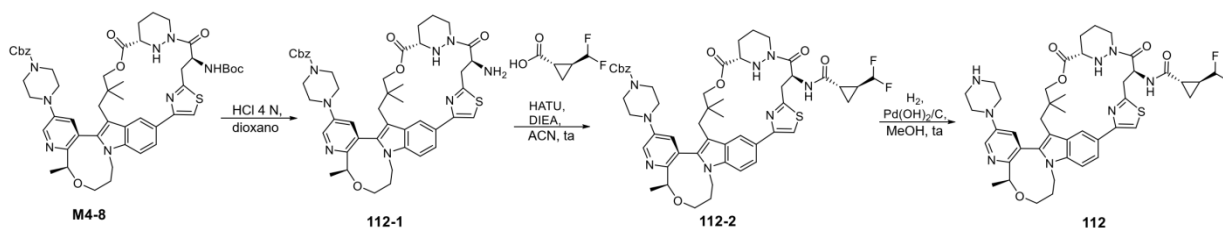
Etapa 10: Síntesis del compuesto 110

20 El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (14 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 10 ml, HATU (63 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml) y acetonitrilo anhidro (2 ml) se pesaron, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (4 ml) del compuesto 110-9 (64 mg) a temperatura ambiente, y la reacción
25 se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación (acetonitrilo al 60 %/agua) para obtener el compuesto objetivo 110 (27,7 mg). ESI-MS m/z : 887,6 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H),
30 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,87 (dt, J = 79,2, 37,9 Hz,

2H), 4,60 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 14,7, 9,2 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 22,6, 11,6 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 2H), 3,33 (dd, J = 23,0, 11,9 Hz, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 2H), 3,03 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 27,2, 12,2 Hz, 2H), 2,54 (c, J = 10,8 Hz, 2H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,26 (dd, J = 29,7, 17,0 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 27,3 Hz, 6H), 1,16 (s, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 112: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-(piperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 112-1

El compuesto M4-8 (132 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron 8 ml de ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a presión reducida a sequedad para obtener el compuesto objetivo 112-1, el clorhidrato (120 mg, 95,5 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 847,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 112-2

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (58 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 10 ml, HATU (108 mg), N,N-diisopropiletilamina (230 µl) y acetonitrilo anhidro (5 ml) se pesaron, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (5 ml) de 112-1 (120 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por TLC

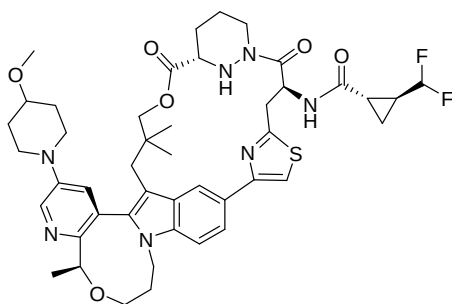
preparativa para obtener el compuesto objetivo 112-2 (210 mg).

Etapas 3: Síntesis del compuesto 112

El compuesto 112-2 (210 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron hidróxido de paladio sobre carbono (105 mg) y metanol anhidro (10 ml), el hidrógeno se purgó 3 veces, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se filtró a través de una membrana de filtro de 0,45 µm, el filtrado se concentró a presión reducida a sequedad y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 60 %-H₂O) para obtener el compuesto objetivo 112 (29,1 mg, 16 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 831,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,98 – 5,67 (m, 2H), 4,90 (s, 3H), 4,88-4,82 (m, 4H), 4,61 (s, 1H), 4,43 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 12,5, 5,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 14,5, 4,5 Hz, 1H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,52 – 3,43 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 3H), 3,20 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,48 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,69 (m, 3H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

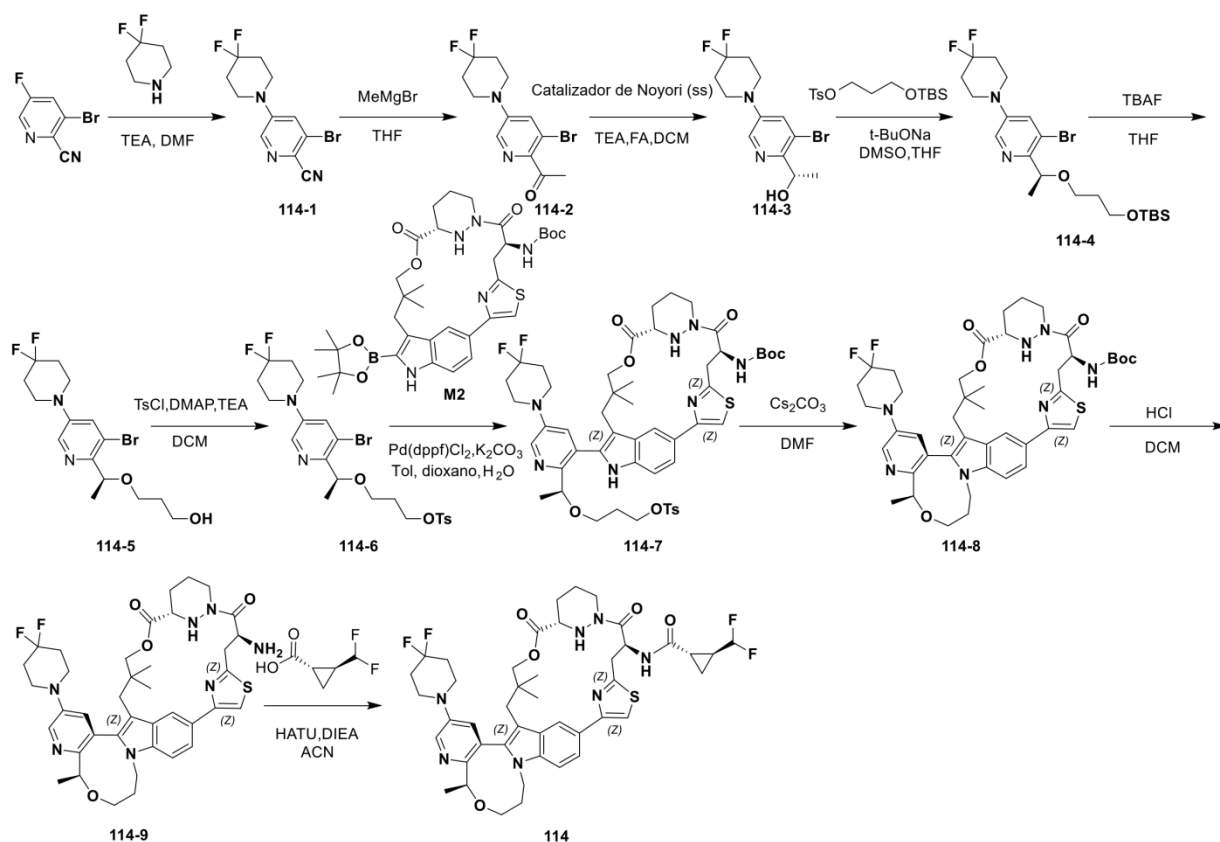
Ejemplo 113: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-metoxipiperidin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6²,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



El compuesto 113 se preparó con referencia al procedimiento sintético del compuesto 114.

ESI-MS m/z : 860,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,90 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,84 (td, $J = 57,6, 2,9$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,36 (td, $J = 12,1, 3,3$ Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,04 – 3,95 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,60 – 3,51 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (td, $J = 12,3, 3,5$ Hz, 1H), 3,22 – 3,04 (m, 4H), 2,68 (td, $J = 12,9, 2,7$ Hz, 1H), 2,42 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 2H), 2,06 – 1,88 (m, 5H), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,36 – 1,29 (m, 2H), 1,18 – 1,11 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

10 Ejemplo 114: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 114-1

En condiciones de baño de hielo-agua, se añadieron secuencialmente

3-bromo-5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo (2,00 g, 9,95 mmol), trietilamina (4,15 ml, 29,85 mmol) y el compuesto 4,4-difluoropiperidina (1,33 g, 10,95 mmol) a DMF (20,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de EA, se lavó con 5 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 114-1 (2,60 g, 86,49 %), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 302,12 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 114-2

El compuesto 114-1 (2,60 g, 8,61 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30,00 ml), la atmósfera se purgó con nitrógeno, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 10 (8,61 ml, 3,00 mol/l, 25,82 mmol) a -20 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. La solución de reacción se añadió gota a gota a 40 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo, se ajustó a pH = 3 con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, se agitó durante 15 10 min, a continuación se ajustó a pH = 9 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con 40 ml x 2 de EA, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 114-2 (1,76 g, 64,08 %). ESI-MS m/z: 319,03, [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 114-3

El compuesto 114-2 (1,76 g, 5,51 mmol), cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,17 g, 0,28 mmol) y TEA (7,67 ml, 55,15 mmol) se añadieron a DCM (17,00 ml). Se añadió ácido fórmico (1,27 g, 25,57 mmol) en un baño de hielo-agua, y la reacción se realizó a 25 temperatura ambiente durante 16 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de DCM, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 85 %:15 %) para obtener el compuesto 114-3 (0,88 g, 49,69 %). ESI-MS m/z: 321,07 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 114-4

El compuesto 114-3 (880,00 mg, 2,74 mmol) y el compuesto 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (2,83 g, 8,22 mmol) se añadieron a DMSO (9,00 ml) y, a continuación, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (660,00 mg, 6,85 mmol) en tetrahidrofurano (2,00 ml), y la reacción se realizó a 40 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de EA, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 114-4 (1000,00 mg, 73,95 %). ESI-MS *m/z*: 493,29, [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 114-5

El compuesto 114-4 (1000,00 mg, 2,03 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (3,05 ml, 1,00 mol/l, 3,05 mmol) se añadieron a tetrahidrofurano (10,00 ml), y la reacción se realizó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 114-5 (700,00 mg, 96,09 %). ESI-MS *m/z*: 379,15, [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 114-6

El compuesto 114-5 (700,00 mg, 1,85 mmol), DMAP (20,00 mg, 0,20 mmol) y TEA (0,56 ml, 4,06 mmol) se añadieron a DCM (8,00 ml). Se añadió en lotes cloruro de *p*-toluenosulfonilo (580,00 mg, 4,05 mmol) en un baño de hielo-agua, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de DCM, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 114-6 (490,00 mg, 49,77 %). ESI-MS *m/z*: 533,025, [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 114-7

El compuesto 114-6 (80,00 mg, 0,15 mmol), el compuesto M2 (104,05 mg, 0,15 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (10,98 mg, 0,01 mmol), carbonato de potasio (41,46 mg, 0,30 mmol), agua (0,50 ml) y 1,4-dioxano (1,00 ml) se añadieron a tolueno (3,00 ml), y la reacción se realizó a 65 °C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 114-7 (80,00 mg, 52,28 %). ESI-MS *m/z*: 1020,69,

[M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 114-8

El compuesto 114-7 (80,00 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (51,09 mg, 0,16 mmol) se añadieron a DMF (3,00 ml), y la reacción se realizó a 85 °C durante 1 h.

5 A la solución de reacción se le añadieron 50 ml de agua, se extrajo con 40 ml x 2 de EA, se lavó con 40 ml x 2 de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 114-8 (60 mg, 90,25 %). ESI-MS m/z: 848,48, [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 114-9

10 El compuesto 114-8 (60,00 mg, 0,07 mmol) se disolvió en DCM (1,00 ml), a continuación se añadió ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad, se añadieron 5 ml de tolueno para la dilución y se concentraron a sequedad de nuevo para obtener un producto en bruto del compuesto 114-9 (50 mg, 15 94,43 %), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 748,45, [M+H]⁺.

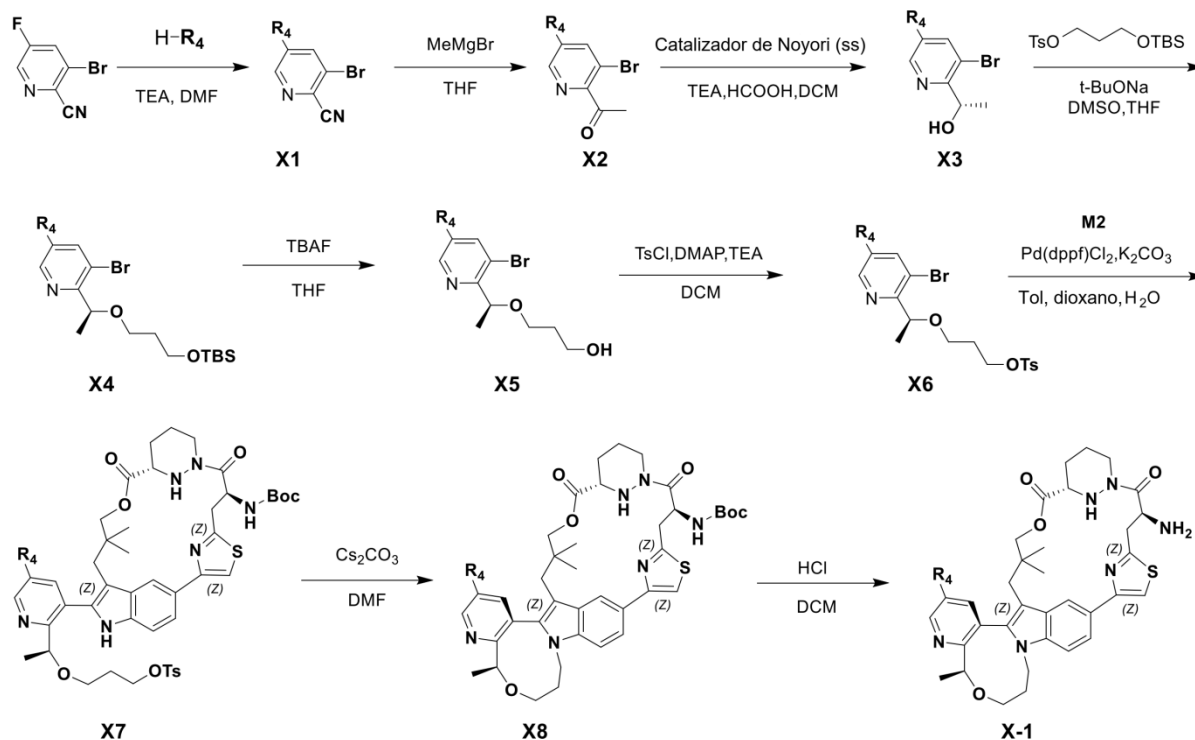
Etapas 10: Síntesis del compuesto 114

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (10,95 mg, 0,08 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA 20 (0,11 ml, 0,67 mmol) y HATU (38,18 mg, 0,10 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 114-9 (50,00 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) y DIEA (0,11 ml, 0,67 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener 25 el compuesto 114 (19,00 mg, 32,68 %). ESI-MS m/z: 866,51, [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,95 (td, J = 56,6, 5,1 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 16,5, 7,6 Hz, 2H), 4,15 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,71 – 30 3,56 (m, 3H), 3,52 – 3,43 (m, 4H), 3,38 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,21 – 3,10 (m, 2H), 3,01 (d,

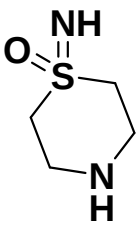
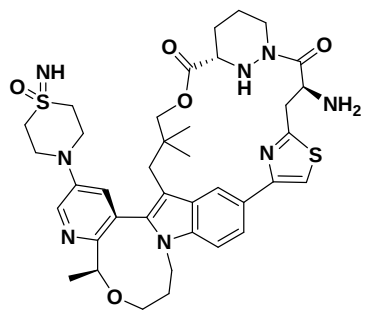
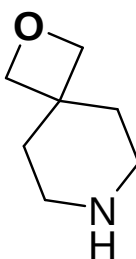
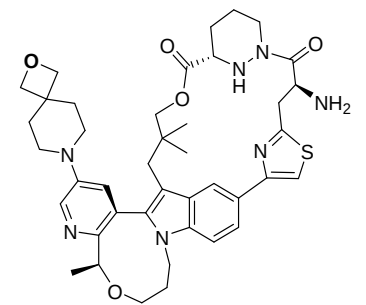
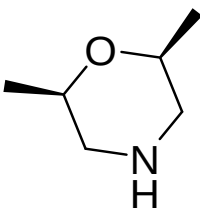
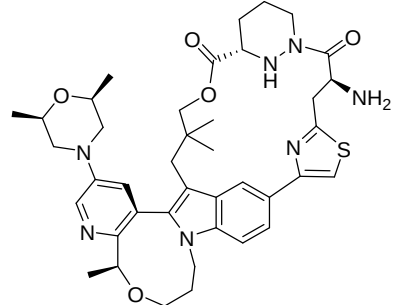
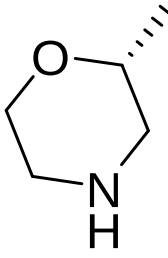
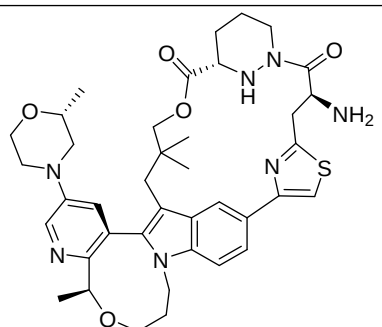
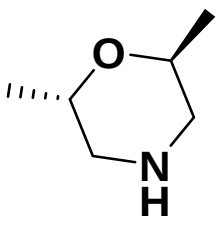
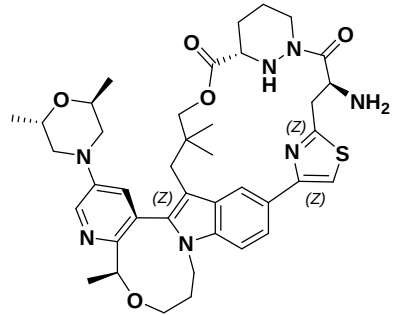
J = 14,4 Hz, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 6H), 1,81 (s, 3H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,09-0,98 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,32 (s, 3H).

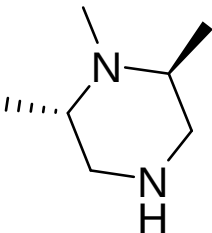
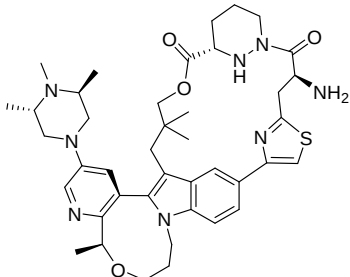
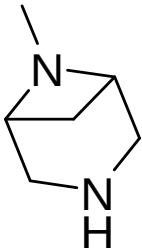
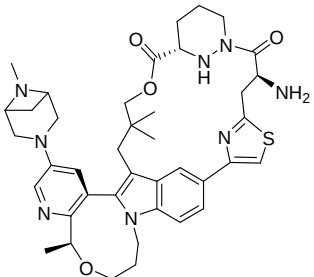
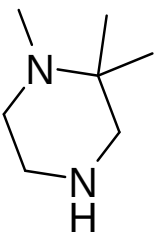
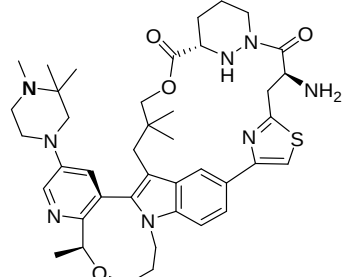
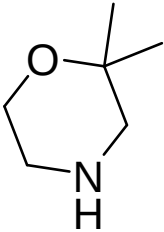
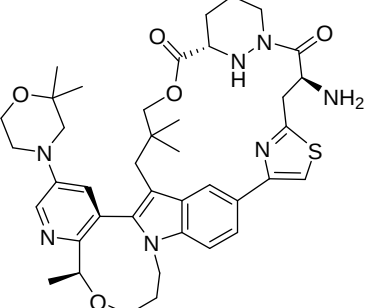
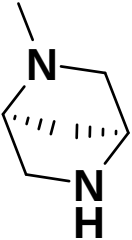
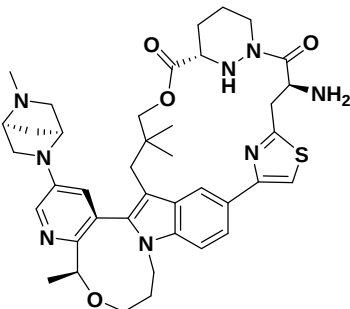
El procedimiento sintético para los siguientes intermedios es el mismo que en el Ejemplo 114, usando 3-bromo-5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo y H-R₄ para sintetizar el intermedio correspondiente X-1. Las etapas sintéticas específicas son las siguientes:

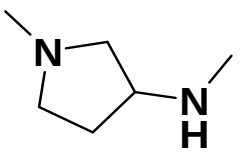
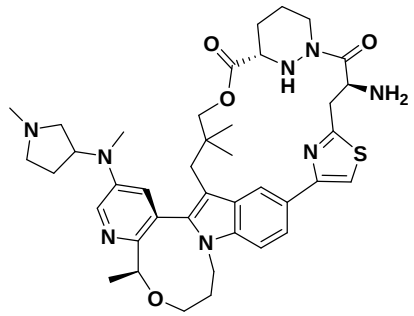
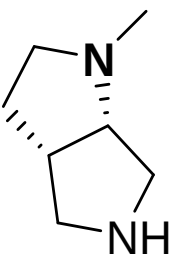
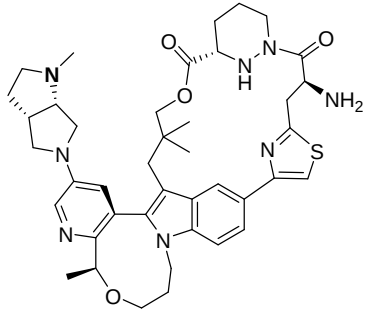
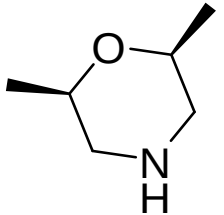
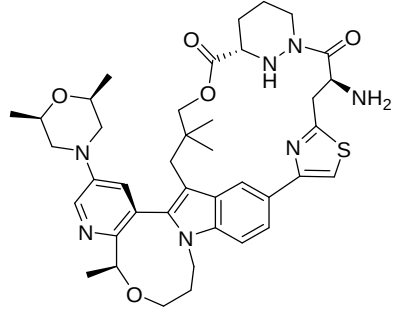


Los materiales de partida necesarios (H-R₄) se muestran en la siguiente tabla:

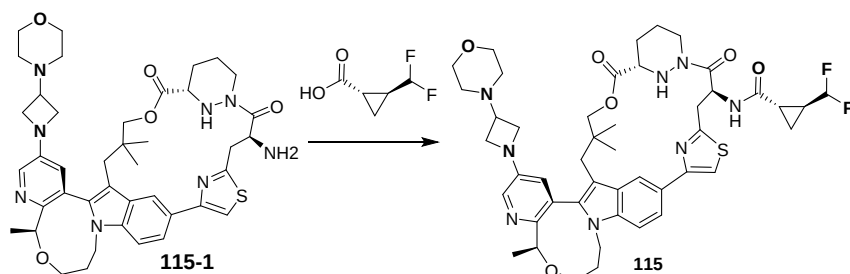
N.º de ejemplo	Material de partida necesario (H-R ₄)	Intermedio correspondiente (X-1)
115		

123	 <chem>O=S1NCCCN1</chem>	
125	 <chem>O1CCCN1C2OCC2</chem>	
128	 <chem>CC1CNCC1O</chem>	
130	 <chem>CC1CNCC1O</chem>	
131	 <chem>CC1CNCC1O</chem>	

142, 172		
150		
152		
153		
155		

160		
163		
166		
Ejemplo	115:	Síntesis del compuesto

(1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(3-morfolinoazetidín-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

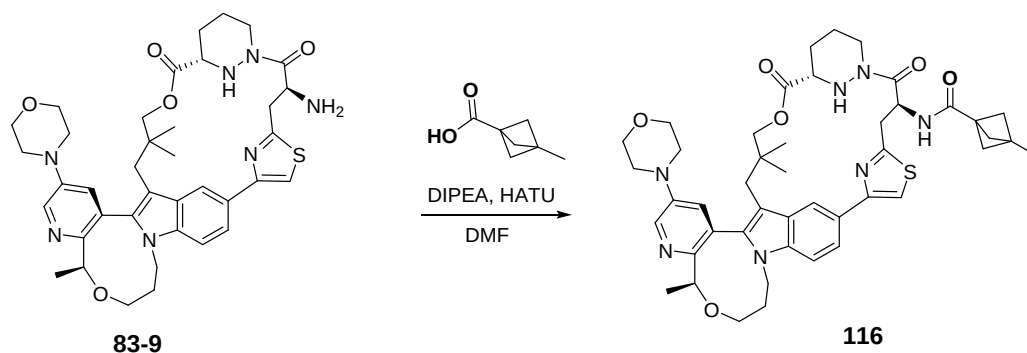


En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (29 mg, 0,21 mmol), HATU (108 mg, 0,28 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,85 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se

añadió una solución del compuesto 115-1 (109 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante un método ácido de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 115 (43 mg). ESI-MS m/z : 887,61, $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,56 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,28 – 4,21 (m, 5H), 4,17 (d, $J = 6,5$ Hz, 4H), 4,07 – 3,98 (m, 4H), 3,68 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,58 (dd, $J = 22,8, 10,4$ Hz, 3H), 3,36 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 3H), 3,02 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 2,77 (ddd, $J = 12,8, 7,5, 4,5$ Hz, 1H), 2,44 – 2,25 (m, 4H), 2,14 – 2,06 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,69 – 1,61 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,18 (dd, $J = 26,7, 19,3$ Hz, 1H), 1,13 – 0,98 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,33 (s, 3H).

Ejemplo 116: Síntesis del compuesto 3-metil-N-(($^{15}\text{S}, ^{6^3}\text{S}, 4\text{S}, \text{Z}$)- $1^5, 10, 10$ -trimetil- 1^2 -morfolin-5,7-dioxo- $1^8, 1^9, 6^1, 6^2, 6^3, 6^4, 6^5, 6^6$ -octahidro- $1^5\text{H}, 1^7\text{H}$ -8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazol a-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



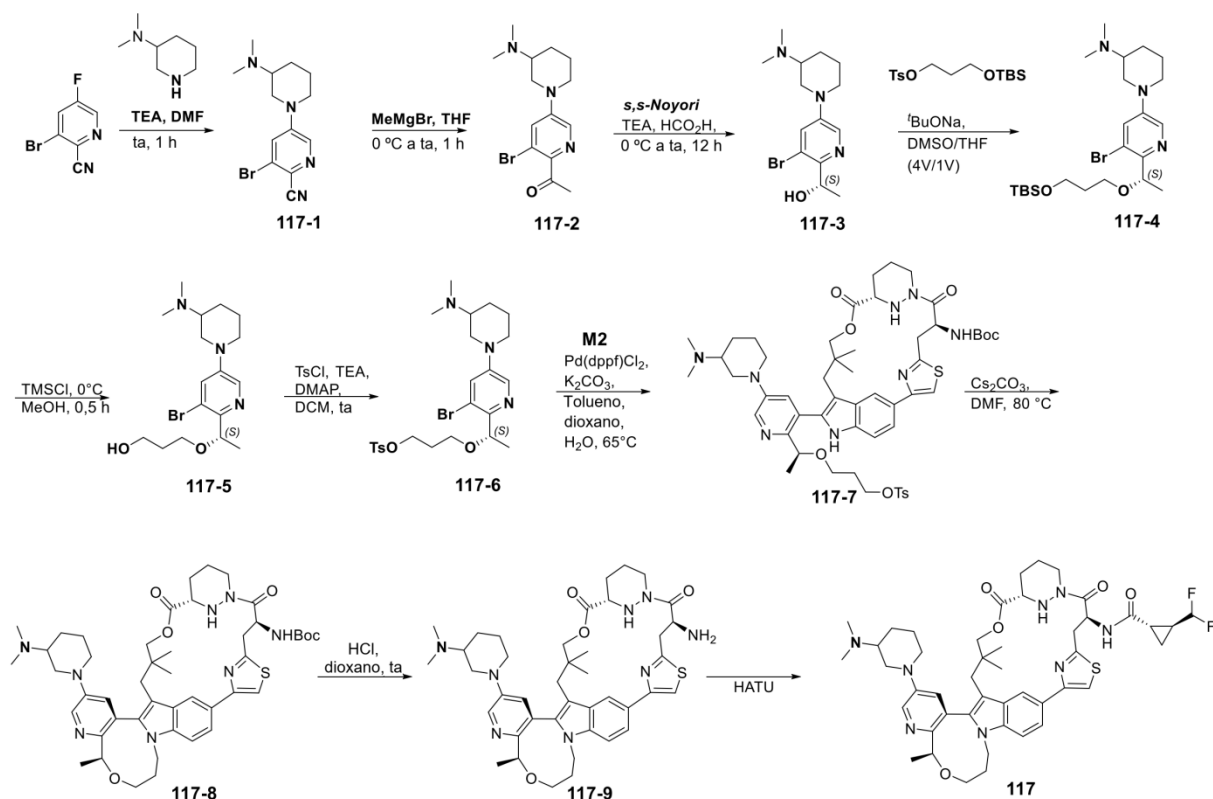
Etapas 1: Síntesis del compuesto 116

El compuesto ácido 1-metilbiciclo[1.1.1]pentano-3-carboxílico (10,60 mg, 0,08 mmol) se disolvió en DMF (1,00 ml), la temperatura se redujo a 0°C , a continuación se añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,56 mmol) y HATU (42,59 mg, 0,11 mmol), y la reacción se realizó a 0°C durante 5 min. A continuación, se añadió el compuesto 83-9 (40,00 mg, 0,06 mmol), y la reacción se realizó a 0°C durante 5 min. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, el resultante se purificó

por cromatografía preparativa (acetonitrilo:agua (que contenía dietilamina al 0,05 %) = 5:1) para obtener el compuesto objetivo 116 (21,5 mg). ESI-MS m/z: 821,39, 822,40 [M+H]⁺

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,85 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,03 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,93-3,91 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,48 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 5H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,97 (s, 5H), 1,64 – 1,60 (m, 5H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,44 (s, 3H).

Ejemplo	117:	Síntesis	del	compuesto
(1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1 ⁵ S,6 ³ S,4S,Z)-1 ² -(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1 ⁵ ,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1 ⁸ ,1 ⁹ ,6 ¹ ,6 ² ,6 ³ ,6 ⁴ ,6 ⁵ ,6 ⁶ -octahidro-1 ⁵ H,1 ⁷ H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)cicloprop				
15	ano-1-carboxamida			



Etapa 1: Síntesis del compuesto 117-1

El sustrato 3-bromo-5-fluoropentanonitrilo (1,5 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadió THF (20 ml), se pesaron y se añadieron DIEA (2,67 ml) y 3-isopropilpiperidina (0,96 g), respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se añadió NaCl saturado (25 ml), se extrajo con EA y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 117-1 (2,07 g). ESI-MS m/z : 309,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 117-2

El compuesto 117-1 (2,07 g) y THF anhidro (21 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 100 ml, la temperatura se redujo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo protección con N_2 , se añadió lentamente gota a gota MeMgBr (3 M en THF, 6,69 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadió HCl (1 N, 30 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA (30 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 117-2 (1,58 g). ESI-MS m/z : 326,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 117-3

El compuesto 117-2 (1,58 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron TEA (15 ml) y catalizador de s,s-Noyori (0,31 g), la temperatura se redujo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo protección con N_2 , se añadió lentamente gota a gota ácido fórmico (1,11 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), se extrajeron, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con acetato de etilo (25 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto axialmente quiral objetivo 117-3 (0,95 g). ESI-MS m/z : 328,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 117-4

El compuesto 117-3 (0,95 g), 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (2,87 g) y DMSO/THF

(10 ml/2,5 ml) se pesaron y se añadieron en el matraz de reacción, respectivamente, y la temperatura se redujo a 10 °C bajo protección con N₂; se añadió *terc*-butóxido de sodio (0,67 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h; la reacción se completó, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 117-4 (1,03 g). ESI-MS m/z: 500,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 117-5

El compuesto 117-4 (1,03 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió metanol anhidro (20 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota TMSCl (0,2 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente a sequedad para obtener el compuesto objetivo 117-5 (0,84 g). ESI-MS m/z: 385,3 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 117-6

El compuesto 117-5 (1,03 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió DCM anhidro (15 ml), se pesaron y se añadieron DIEA (1,08 ml) y DMAP (0,8 g), respectivamente, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió TsCl (0,83 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadió NaCl saturado (25 ml), se extrajo con DCM, la fase orgánica se concentró a sequedad, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 117-6 (0,61 g). ESI-MS m/z: 540,5 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 117-7

El compuesto 117-6 (94 mg), M2 (100 mg), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg) y carbonato de potasio (50 mg) se pesaron y se añadieron respectivamente en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadieron tolueno (1,5 ml), 1,4-dioxano (0,5 ml) y 0,5 ml de agua, el N₂ se purgó 3 veces, y la mezcla se calentó a 65 °C y se hizo reaccionar durante 5 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 20 ml de EA y 20 ml de agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces

con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 117-7 (61 mg). ESI-MS m/z: 514,6 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 117-8

5 El compuesto 117-7 (61 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron Cs₂CO₃ (58 mg) y DMF anhidra (6 ml), y la reacción se realizó a 80 °C durante 1 h bajo protección con N₂. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en
10 columna para obtener el compuesto objetivo 117-8 (30 mg). ESI-MS m/z: 854,3 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 117-9

El compuesto 117-8 (30 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico (solución 4 M en dioxano), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se
15 concentró a presión reducida a sequedad para obtener el compuesto objetivo 117-9, el clorhidrato (30 mg). ESI-MS m/z: 754,2 [M+H]⁺.

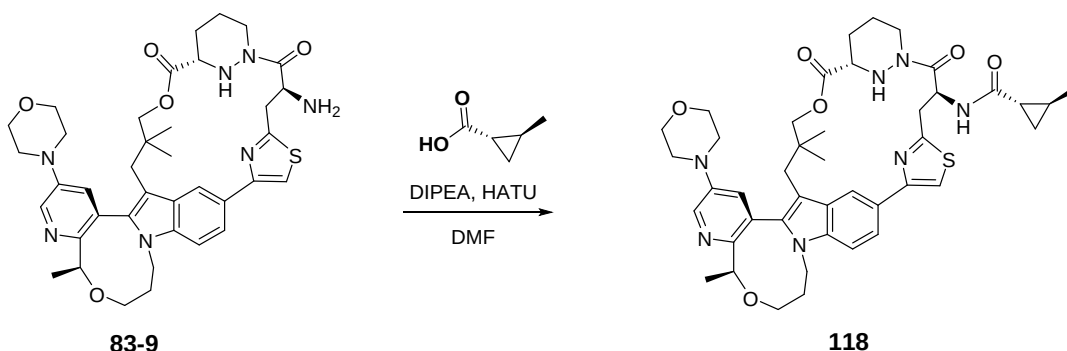
Etapas 10: Síntesis del compuesto 117

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (6,4 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 10 ml, HATU (30 mg), N,N-diisopropiletilamina
20 (0,04 ml) y acetonitrilo anhidro (2 ml) se pesaron, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (4 ml) de 117-9 (30 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante
25 un método ácido de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 117 (12,9 mg). ESI-MS m/z: 873,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,95 (td, J = 56,6, 5,0 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,12
30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J =

9,7 Hz, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 2H), 3,63 (dt, J = 18,2, 10,7 Hz, 4H), 3,14 (dd, J = 14,7, 9,3 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,83 – 2,67 (m, 3H), 2,44 – 2,28 (m, 3H), 2,26 (d, J = 2,1 Hz, 6H), 2,14 – 2,05 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,65 (dd, J = 9,4, 4,5 Hz, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,08 – 0,99 (m, 2H), 0,95 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 0,32 (s, 3H).

Ejemplo 118: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-metil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-morfolin-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 118

El compuesto ácido (1S,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (8,41 mg, 0,08 mmol) se disolvió en DMF (1,00 ml), la temperatura se redujo a 0 °C, a continuación se añadieron DIPEA (0,10 ml, 0,56 mmol) y HATU (42,59 mg, 0,11 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 5 min. A continuación, se añadió el compuesto 83-9 (40,00 mg, 0,06 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 5 min. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la purificación por cromatografía preparativa (acetonitrilo:agua (que contenía dietilamina al 0,05 %) = 5:1) produjo el compuesto objetivo 118 (22,3 mg). ESI-MS m/z: 795,38, 796,36 [M+H]⁺

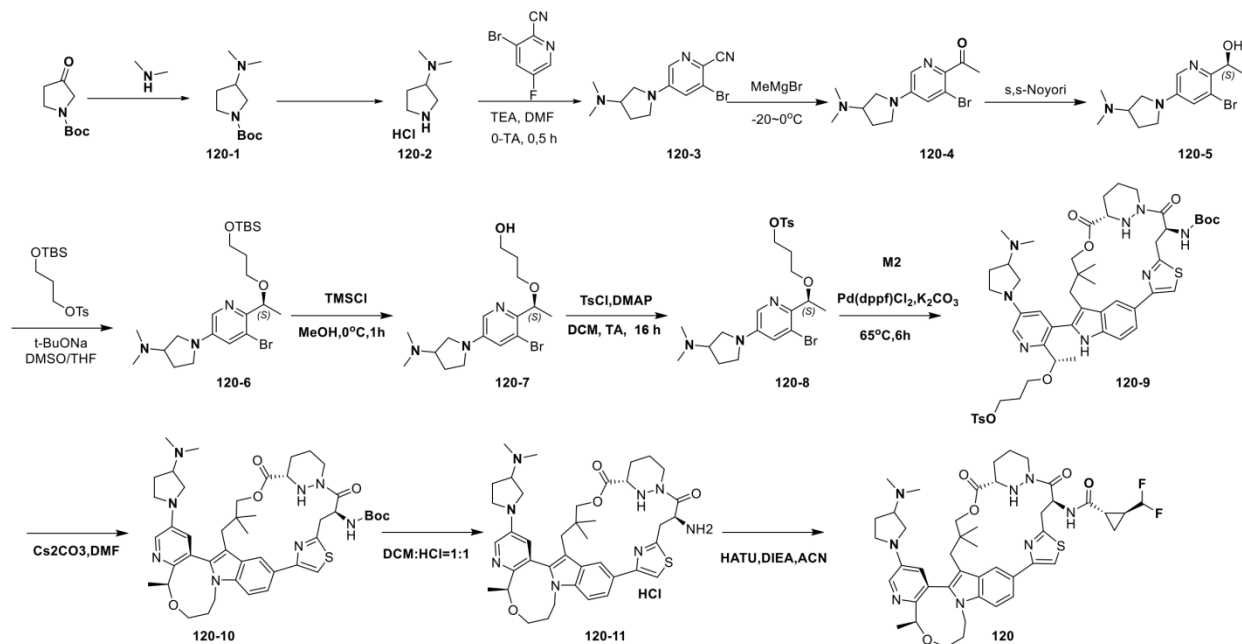
¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 7,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,35 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,23 (dc, J = 17,7, 6,1 Hz, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,90 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,87 – 3,73 (m, 3H), 3,45 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,36 – 3,27 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 14,9, 8,6 Hz, 1H), 2,68 (td, J = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,28 (dt, J = 36,0, 10,0 Hz, 2H), 1,97

(d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,34 (s, 1H), 1,26 (s, 2H), 1,29 – 1,17 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,68 – 0,61 (m, 1H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 120: Síntesis del compuesto

(1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)cicloprop

ano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 120-1

En un matraz de una sola boca de 100 ml se añadieron secuencialmente 1-*tert*-butoxicarbonil-3-pirrolidinona (5 g, 26,99 mmol), N-metilmetilamina (20,25 ml, 40,49 mmol) y 1,2-dicloroetano (50,00 ml). A 0 °C, se añadió ácido acético (0,15 ml, 2,70 mmol), y la mezcla se mantuvo en agitación durante 10 min. Se añadió en lotes triacetoxiborohidruro de sodio (17,16 g, 80,98 mmol) y, una vez completada la adición, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se basificó con una solución acuosa 1 M de NaOH, se extrajo con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-1 (5,7 g, polvo sólido de color blanquecino). ESI-MS m/z : 215 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 120-2

El compuesto 120-1 (5,7 g, 26,6 mmol), diclorometano (60,00 ml) y ácido clorhídrico (solución en dioxano, 4 M) (96,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml, y la reacción se realizó a 25 °C durante 3 h.

- 5 Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad y se evaporó dos veces con diclorometano para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo 120-2 (3,99 g, sólido de color blanquecino). Se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z: 115 [M+H]⁺.

10 Etapa 3: Síntesis del compuesto 120-3

Se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoro-piridin-2-carbonitrilo (2 g, 9,95 mmol) y N,N-dimetilformamida (20,00 ml) en un matraz de una sola boca de 100 ml. A 0 °C, el compuesto 120-2 (1,49 g, 9,95 mmol) y trietilamina (4,15 ml, 29,85 mmol) se añadieron gota a gota. Después de que se completara la adición, la
15 mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la mezcla se extrajo tres veces con agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se separaron y se concentraron para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para
20 obtener finalmente el producto objetivo 120-3 (1,3 g, sólido de color blanquecino). ESI-MS m/z: 295, 297 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 120-4

El compuesto 120-3 (1,3 g, 4,4 mmol) y THF (15 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 50 ml. El nitrógeno se reemplazó tres veces, la
25 temperatura se redujo a -20 °C, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,11 ml, 3,00 mol/l, 12,33 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a 0 °C y se agitó continuamente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gota a gota ácido clorhídrico diluido 1 M para ajustar el pH a aproximadamente 3-4; la mezcla se agitó a
30 temperatura ambiente durante 15 min, se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y

la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-4 (0,98 g, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z : 312, 314 $[M+H]^+$.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 120-5

5 En un matraz de una sola boca de 500 ml se añadió secuencialmente trietilamina (5,24 ml, 37,67 mmol). A 0 °C, se añadió ácido fórmico (0,3 ml, 7,85 mmol), a continuación se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,02 g, 0,03 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 min. Después del enfriamiento a 10 temperatura ambiente, se añadió el compuesto 120-4 (0,98 g, 3,14 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente (temperatura del aceite: 28 °C) durante 20 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto 15 en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-5 (0,49 g, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z : 314, 316 $[M+H]^+$.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 120-6

El compuesto 120-5 (490,00 mg, 1,56 mmol) y 20 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (1070 mg, 3,12 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml, y se disolvieron en DMSO (5,00 ml). En enfriamiento con hielo-agua, se añadió una solución de *tert*-butóxido de sodio (370 mg, 3,9 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 ml), y la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Después de que se 25 completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-6 (480 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z : 486, 30 488 $[M+H]^+$.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 120-7

El compuesto 120-6 (380 mg, 0,78 mmol), tetrahidrofurano (5,00 ml) y TBAF (0,97 ml, solución 1 M en THF) se añadieron en un matraz de una sola boca de 50 ml, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, se añadió gel de sílice para la preparación de muestras, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-7 (360 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 372, 374 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 120-8

El compuesto 120-7 (360 mg, 0,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (11,81 mg, 0,1 mmol), diclorometano (3,00 ml) y trietilamina (0,34 ml, 2,42 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A 0 °C, bajo protección con nitrógeno, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (368,71 mg, 1,93 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, a una solución acuosa se le añadió la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-8 (210 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 526, 528 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 120-9

El compuesto 120-8 (120 mg, 0,23 mmol), el compuesto M2 (158 mg, 0,18 mmol), carbonato de potasio (78,75 mg, 0,57 mmol), [PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂ (18,62 mg, 0,02 mmol), tolueno (3,00 ml), 1,4-dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadieron secuencialmente. El nitrógeno se reemplazó tres veces, y la mezcla se agitó a 60-65 °C durante 1,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-9 (122 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 507 [M+2H]²⁺/2.

Etapas 10: Síntesis del compuesto 120-10

El compuesto 120-9 (122 mg, 0,12 mmol), DMF (3 ml) y Cs_2CO_3 (78,46 mg, 0,24 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. Bajo protección con nitrógeno, la mezcla se calentó en un baño de aceite y se mantuvo a razón de 60 °C a 65 °C para su reacción durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto 120-10, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener finalmente el compuesto objetivo 120-10 (69 mg, mucosidad de color rojizo-pardo). ESI-MS m/z: 841 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 11: Síntesis del compuesto 120-11

El compuesto 120-10 (69 mg, 0,08 mmol), DCM (2,00 ml) y HCl (solución en dioxano, 4 M) (2,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad, se añadió de nuevo DCM, y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo. Un producto en bruto del compuesto 120-11 (82 mg, sal clorhidrato) se obtuvo en forma de un polvo sólido de color ligeramente amarillo, que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 741 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

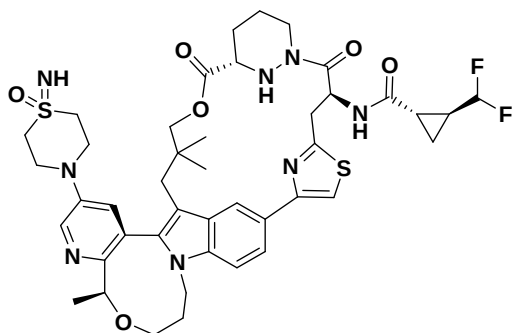
Etapa 12: Síntesis del compuesto 120

20 En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido 2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (72 mg, 0,55 mmol), HATU (301 mg, 0,79 mmol), acetonitrilo (3,00 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,06 mmol). Después de la agitación a 0 °C durante 15 min. Se añadió una solución del compuesto 120-11 (82,00 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (3,00 ml) (se añadió gota a gota DIEA hasta que se disolvió), y la mezcla se agitó continuamente a 0 °C durante 15 min. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante un método ácido de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 120 (7,6 mg). ESI-MS m/z: 859,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,99 (t, J = 2,8 Hz, 1H),

5,90-5,67 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,43 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,18 – 4,02 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 2H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 7H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 3H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,76 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,21 – 1,09 (m, 3H), 1,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 0,42 (s, 3H).

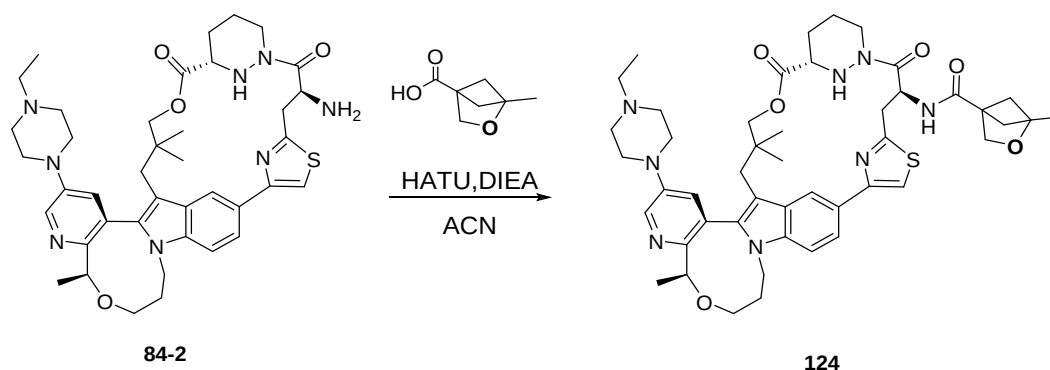
Ejemplo 123: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(1-imino-1-oxido-1λ⁶-tiomorfolino)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



ESI-MS m/z: 879,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84 (td, J = 57,5, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 2H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,96 – 3,73 (m, 7H), 3,47 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,32 (td, J = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 6H), 2,74 – 2,60 (m, 2H), 2,39 – 2,20 (m, 3H), 2,03 – 1,79 (m, 6H), 1,52 (m, 3H), 1,15 (dt, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 124: Síntesis del compuesto (1S,4r)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexano-4-carboxamida

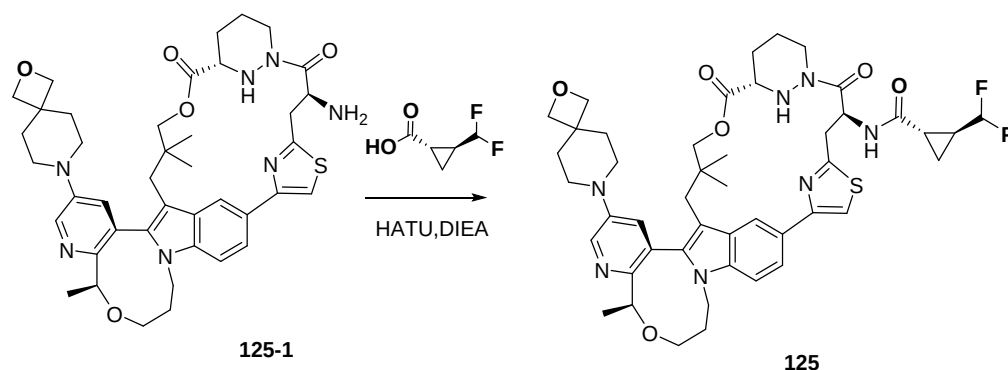


Etapa 1: Síntesis del compuesto 124

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido 1-metil-2-oxabicyclo[2.1.1]hexano-4-carboxílico (11,51 mg, 0,08 mmol) y acetonitrilo (2,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (30,80 mg, 0,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,54 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 84-2 (40,00 mg, 0,05 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 124 (15,4 mg). ESI-MS m/z: 865,9 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 2H), 4,04 – 3,97 (m, 4H), 3,85 – 3,75 (m, 3H), 3,48 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 12,7 Hz, 5H), 3,19 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 15,0, 8,6 Hz, 1H), 2,74 – 2,62 (m, 4H), 2,56 – 2,47 (m, 2H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 2H), 1,96 (dtd, J = 17,6, 9,8, 6,0 Hz, 6H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,65 – 1,59 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 125: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-(2-oxa-7-azae spiro[3.5]nonan-7-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2': 7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclo propano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 125

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (23,83 mg, 0,18 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,50 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (66,58 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,93 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 125-1 (88,00 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el producto objetivo 125 (46,6 mg). ESI-MS m/z: 872,4 [M+H]⁺.

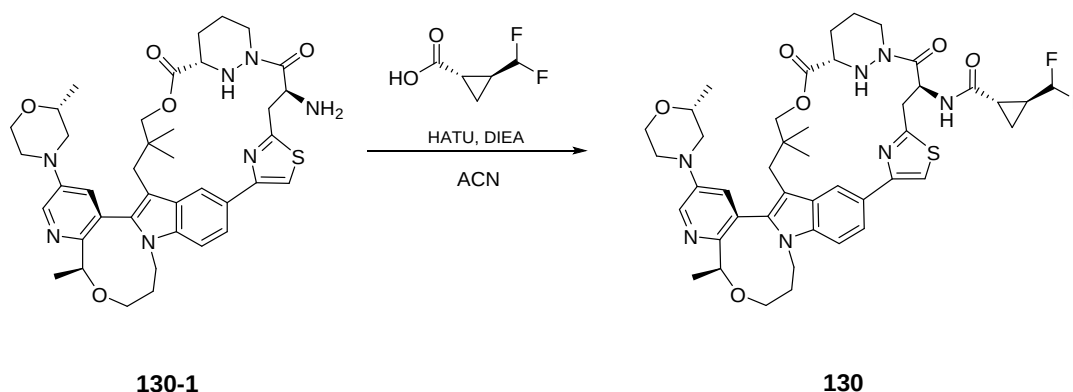
¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 3,0, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 2,9, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,97 – 5,70 (m, 2H), 4,60 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 1,1 Hz, 4H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 4,21 (dc, J = 12,3, 6,1 Hz, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 3H), 3,47 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 3,23 – 3,12 (m, 6H), 2,69 (td, J = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 2H), 2,03 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,98 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,83 (dt, J = 9,3, 4,8 Hz, 2H), 1,61 (dd, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36 – 1,28 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 128: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3':2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido 2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (55,05 mg, 0,40 mmol) y acetonitrilo (0 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,83 (td, J = 57,6, 7,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,35 (td, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 4,26 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 12,2, 5,7 Hz, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,52 (d, J = 11 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 12,2, 2,8 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 14,9, 8,5 Hz, 1H), 2,69 (td, J = 12,7, 2,5 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 21,8, 10,5 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,24 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 3H), 1,86 – 1,80 (m, 2H), 1,61 (cd, J = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,34 – 1,30 (m, 1H), 1,28 (t, J = 6,3 Hz, 6H), 1,18 – 1,13 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,42 (s, 3H).

Ejemplo	130:	Síntesis	del	compuesto
(1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1 ⁵ S,6 ³ S,4S,Z)-1 ⁵ ,10,10-trimetil-1 ² -((R)-2-metilmorfolino)-5,7-dioxo-1 ⁸ ,1 ⁹ ,6 ¹ ,6 ² ,6 ³ ,6 ⁴ ,6 ⁵ ,6 ⁶ -octahidro-1 ⁵ H,1 ⁷ H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida				

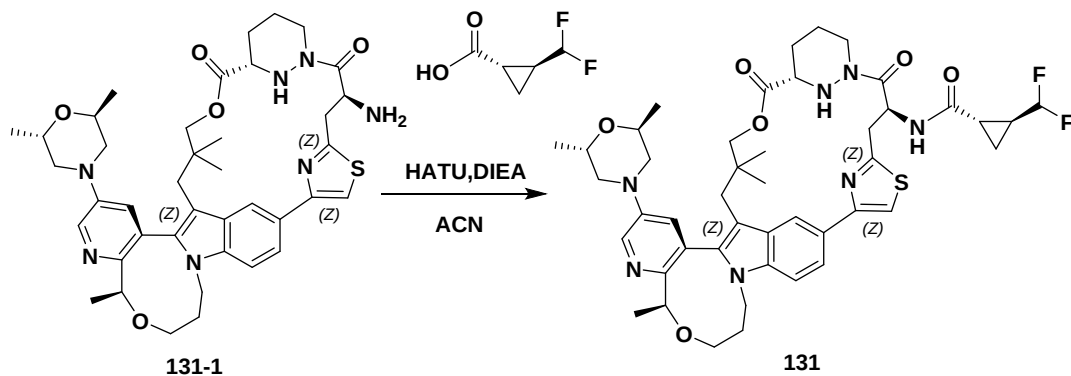


Etapas 1: Síntesis del compuesto 130

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (29,53 mg, 0,22 mmol), HATU (82,51 mg, 0,22 mmol), DIEA (0,09 ml, 0,54 mmol) y acetonitrilo (5,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se añadió una solución del compuesto 130-1 (79,00 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante un método básico de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 130 (55,40 mg). ESI-MS m/z: 846,21, [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,02 (c, J = 12,3, 11,8 Hz, 3H), 3,87-3,74 (m, 5H), 3,52 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,42 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,98 (d, J = 15,6 Hz, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,28-1,24 (m, 7H), 1,16 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 131: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((2S,6S)-2,6-dimetilmorfolino)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenocafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

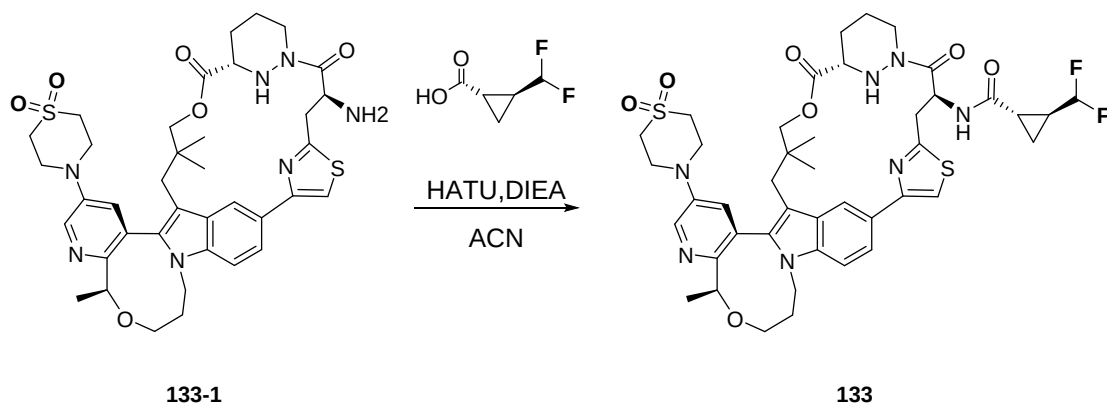


Etapas 1: Síntesis del compuesto 131

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (30,28 mg, 0,22 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,25 ml, 1,48 mmol) y HATU (84,60 mg, 0,22 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 131-1 (110,00 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml) y DIEA (0,25 ml, 1,48 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 131 (47,30 mg, 36,22 %). ESI-MS m/z : 860,65, $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,95 (td, $J = 56,6, 5,0$ Hz, 1H), 5,56 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,16 (c, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 4H), 3,68 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 3,38 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 11,9, 2,9$ Hz, 2H), 3,14 (dd, $J = 14,4, 9,2$ Hz, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 3H), 2,76 (dt, $J = 12,6, 8,8$ Hz, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 4H), 1,79 (d, $J = 22,6$ Hz, 3H), 1,65 (dd, $J = 9,3, 4,3$ Hz, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,34 (s, 3H).

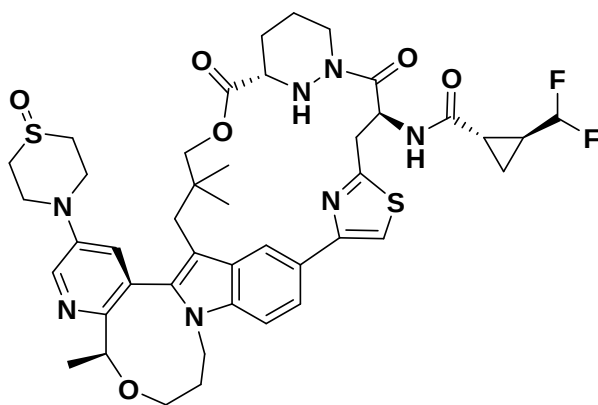
Ejemplo 133: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (11,79 mg, 0,09 mmol) y acetonitrilo (2,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (32,93 mg, 0,09 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,58 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 133-1 (44,00 mg, 0,06 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 133 (38,10 mg). ESI-MS m/z: 880,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84 (td, J = 57,5, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,35 (td, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 4,02 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,96 – 3,88 (m, 4H), 3,86 – 3,73 (m, 3H), 3,46 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,32 (td, J = 12,4, 2,9 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 5H), 2,69 (td, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 2,23 (dd, J = 19,1, 11,3 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 14,6, 10,2 Hz, 6H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 – 1,12 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 0,40 (s, 3H).

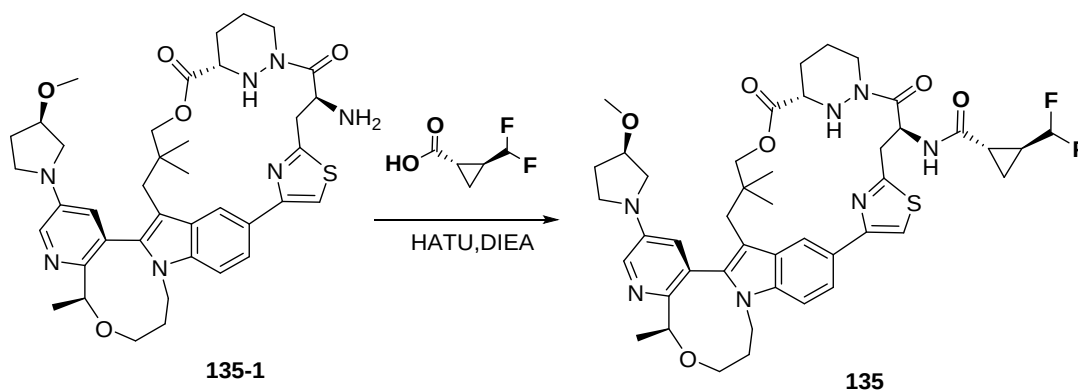
Ejemplo 134: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(1-oxidotiomorfolino)-5,7-dioxa-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazolinino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenocafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Las etapas sintéticas específicas son las mismas que en el Ejemplo 133. ESI-MS m/z : 864,66 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,90 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,84 (td, $J = 57,5, 3,0$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,36 (td, $J = 12,1, 2,9$ Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 2H), 4,10 – 3,97 (m, 4H), 3,86 – 3,75 (m, 3H), 3,73 – 3,60 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,32 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 15,0, 8,6$ Hz, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 4H), 2,69 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,38 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 5H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 135: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

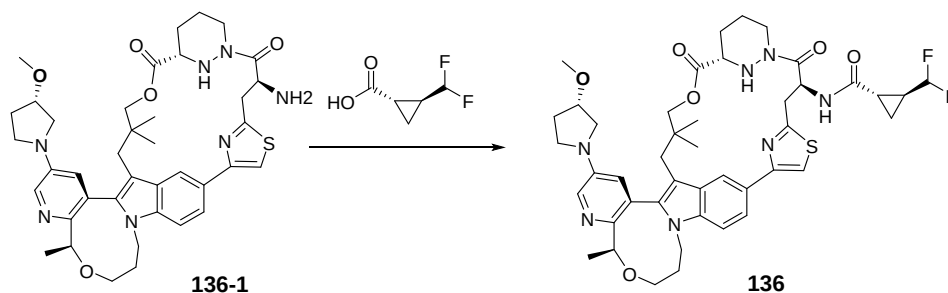


Etapas 1: Síntesis del compuesto 135

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido

(1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (21,60 mg, 0,18 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,50 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (60,34 mg, 0,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,85 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió 135-1 (77,00 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el producto objetivo 135 (31,7 mg). ESI-MS m/z: 846,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 136: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

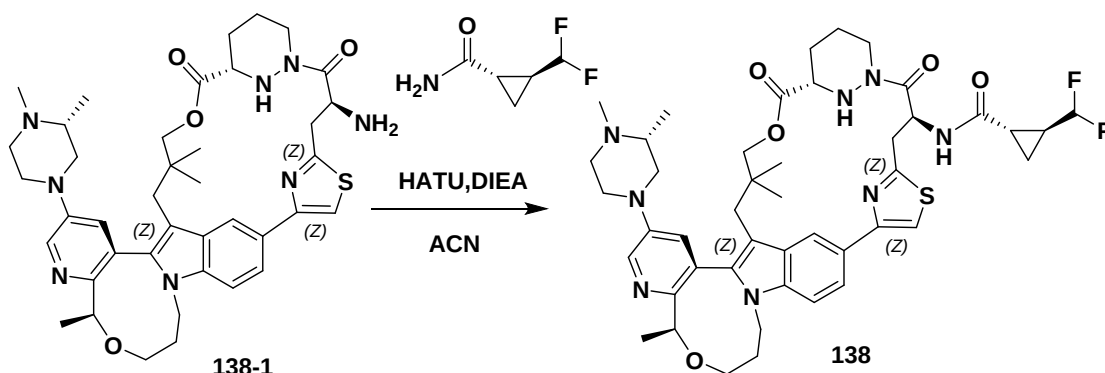


15 Etapa 1: Síntesis del compuesto 136

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (29 mg, 0,21 mmol), HATU (108 mg, 0,28 mmol) y DIEA (0,14 ml, 0,85 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se añadió una solución del compuesto 136-1 (155 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 136 (70,6 mg). ESI-MS m/z: 846,55, [M+H]⁺.

Ejemplo 138: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)cicloprop

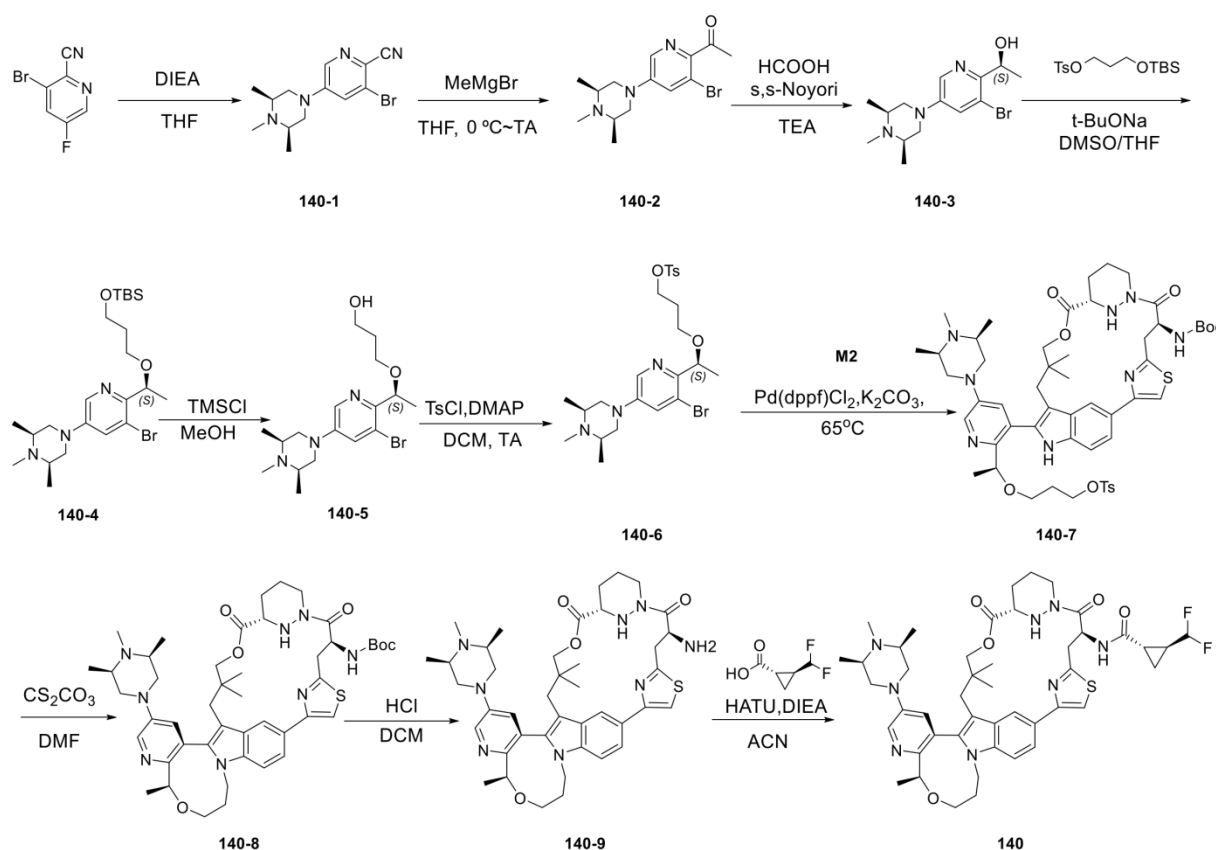
ano-1-carboxamida



El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (22,05 mg, 0,16 mmol) se disolvió en acetonitrilo (4,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,22 ml, 1,36 mmol) y HATU (77,00 mg, 0,20 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 138-1 (100,00 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (4,00 ml) y DIEA (0,22 ml, 1,36 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 138 (24,00 mg, 20,47 %). ESI-MS m/z : 859,52, $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,95 (td, J = 56,7, 4,8 Hz, 1H), 5,56 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,72 – 3,65 (m, 3H), 3,59 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 3,01 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 20,6, 11,3 Hz, 4H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 2,33 – 2,17 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,49 (d, J = 29,7 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,33 (s, 3H).

Ejemplo 140: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 140-1

En un matraz de una sola boca de 50 ml se añadieron secuencialmente 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (2,00 g, 9,95 mmol), tetrahidrofurano (20,00 ml), 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (1,40 g, 10,95 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,47 ml, 14,93 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, el sistema se convirtió en una suspensión, se filtró, y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de EA. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto objetivo 140-1 (3,08 g). ESI-MS m/z : 309,0 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 140-2

El compuesto 140-1 (2,13 g, 6,89 mmol) y tetrahidrofurano (20,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a 0 °C y, a continuación, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (6,89 ml, 3,00 mol/l, 20,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl , se ajustó a pH = 4 con ácido

clorhídrico diluido y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se ajustó a pH = 8 con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 140-2 (1,33 g). ESI-MS m/z: 326,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 140-3

En un matraz de tres bocas de 50 ml se añadió trietilamina (8,5 ml, 61,15 mmol). Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió gota a gota ácido fórmico (0,77 ml, 20,38 mmol) y, a continuación, se añadió cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,26 g, 0,41 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 15 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, finalmente se añadieron el compuesto 140-2 (1,33 g, 4,08 mmol) y diclorometano (2,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 140-3 (0,94 g). ESI-MS m/z: 328,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 140-4

El compuesto 140-3 (0,94 g, 2,86 mmol), dimetilsulfóxido (10,00 ml), tetrahydrofurano (2,50 ml) y 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (2,96 g, 8,59 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió en lotes *tert*-butóxido de sodio (0,83 g, 8,59 mmol) a 10 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 140-4 (1,24 g). ESI-MS m/z: 500,4 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 140-5

El compuesto 140-4 (1,24 g, 2,48 mmol) y metanol (10,00 ml) se añadieron

secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió gota a gota trimetilclorosilano (0,63 ml, 4,95 mmol) a 0 °C y, a continuación, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y se concentró a presión reducida. El compuesto concentrado 140-5 (1,23 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z: 386,3 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 140-6

El compuesto 140-5 (1,23 g, 3,18 mmol), diclorometano (10,00 ml) y 4-dimetilaminopiridina (77,77 mg, 0,64 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadieron en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (1,21 g, 6,37 mmol) y trietilamina (2,21 ml, 15,92 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 140-6 (1,33 g). ESI-MS m/z: 540,1 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 140-7

El compuesto 140-6 (81,83 mg, 0,15 mmol), el compuesto M2 (100,00 mg, 0,14 mmol), tolueno (1,20 ml), 1,4-dioxano (0,40 ml), agua (0,40 ml), carbonato de potasio (59,79 mg, 0,43 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (10,54 mg, 0,01 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. El nitrógeno se reemplazó tres veces y, bajo protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 140-7 (50,00 mg). ESI-MS m/z: 514,6 1/2[M+2H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 140-8

El compuesto 140-7 (50,00 mg, 0,05 mmol), N,N-dimetilformamida (4,00 ml) y carbonato de cesio (47,60 mg, 0,15 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera tres veces, se

concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 140-8 (41,00 mg). ESI-MS m/z: 855,6 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 140-9

El compuesto 140-8 (41,00 mg, 0,05 mmol), diclorometano (2,00 ml) y ácido
 5 clorhídrico (solución en dioxano, 4 M) (2,00 ml) se añadieron secuencialmente en un
 matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla se
 concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente
 etapa para obtener el producto en bruto, el compuesto 140-9 (50,00 mg). ESI-MS m/z:
 10 755,0 [M+H]⁺.

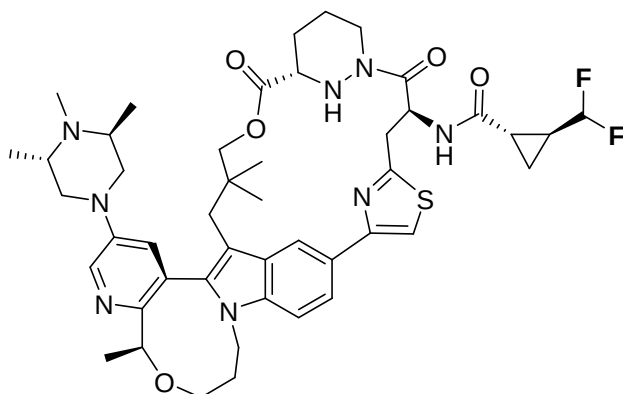
Etapa 10: Síntesis del compuesto 140

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido
 (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (13,51 mg, 0,1 mmol) y acetonitrilo
 (1,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de
 15 N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (37,76 mg, 0,11 mmol) y
 N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,66 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante
 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 140-9 (50,00 mg, 0,07 mmol), y la mezcla
 se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción estaba completa, según se
 controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep.
 20 para obtener el compuesto objetivo 140 (5,2 mg). ESI-MS m/z: 873,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J =
 7,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J =
 9,6 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,85 (td, J = 57,5, 2,9 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 1,8 Hz,
 1H), 4,60 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,40 – 4,32 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 4,04 – 3,97 (m,
 25 2H), 3,85 – 3,74 (m, 3H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,35 – 3,27 (m,
 1H), 3,20 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 15,0, 8,5 Hz, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 3H), 2,30
 (ddd, J = 35,6, 23,4, 11,1 Hz, 8H), 2,04 – 1,77 (m, 6H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,31 (s,
 5H), 0,98 (s, 3H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 142: Síntesis del compuesto
 30 (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-((3S,5S)-3,4,5-
 trimetilpiperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2'

:7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenocafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

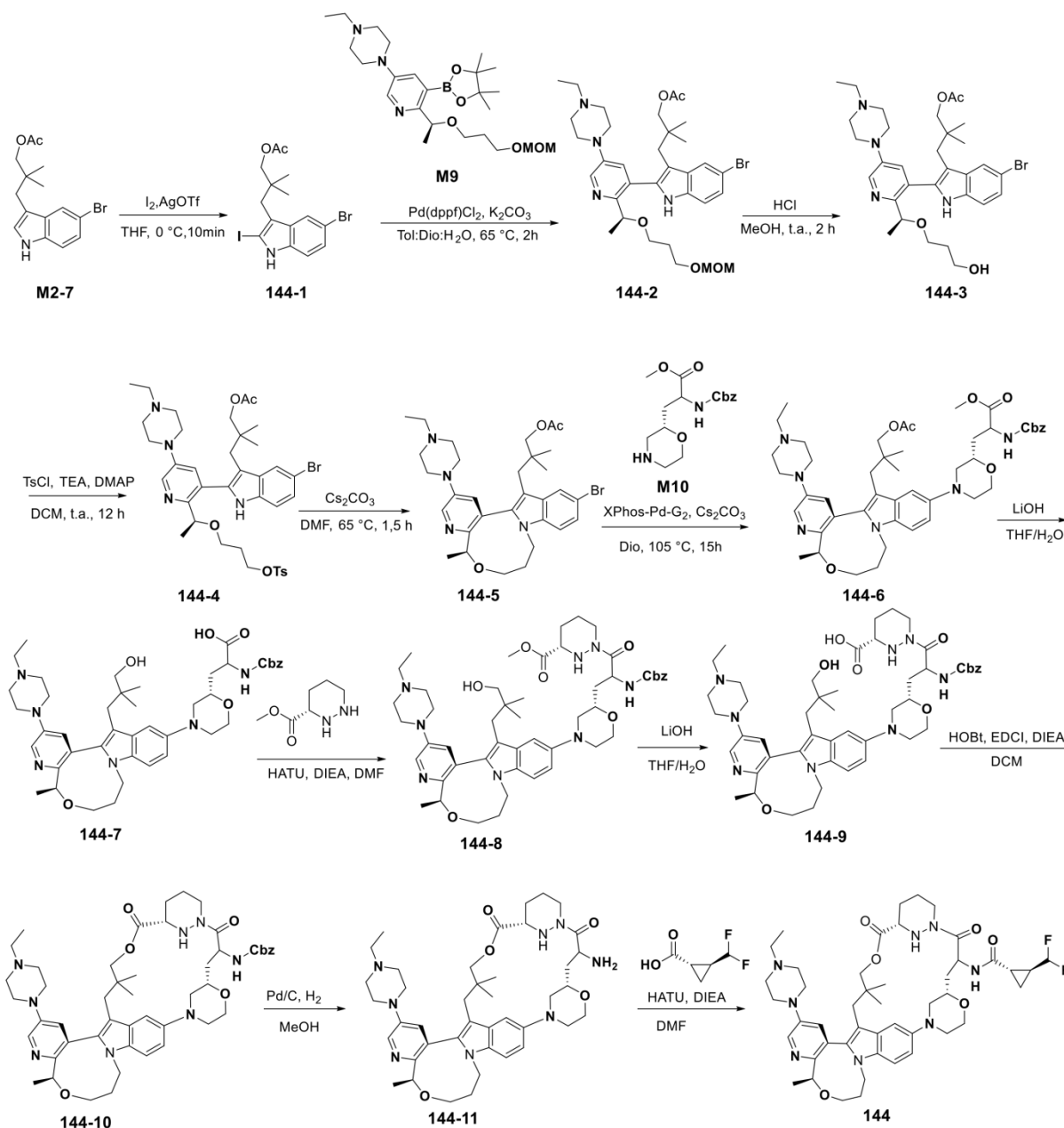


Las etapas sintéticas son las mismas que en el Ejemplo 140. ESI-MS m/z: 873,9

5 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84 (td, J = 57,6, 3,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 2H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,86 – 3,74 (m, 3H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 12,2, 3,1 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 15,0, 8,5 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,69 (td, J = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 2,47 – 2,19 (m, 7H), 2,04 – 1,86 (m, 4H), 1,85 – 1,79 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35 – 1,30 (m, 4H), 1,18 – 1,11 (m, 5H), 0,98 (s, 3H), 0,42 (s, 3H).

Ejemplo 144: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((5S,18S,26S)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-5,30,30-trimetil-21,27-dioxo-5,8,9,15,16,18,19,20,21,24,25,26,27,29,30,31-hexadecahidro-7H,23H-22,26-epimino-11,13-eteno-14,18-metanopirido[3'',2'':7',8']-[1,5]oxazonino[5',6':1,5]pirrolo[3,4-g][1,12]dioxo[4,18]diazaciclodocosa-20-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 144-1

El compuesto M2-7 (3,90 g, 12,03 mmol) se disolvió en THF (50,00 ml), la temperatura se redujo a 0 °C. A continuación, se añadió AgOTf (3,71 g, 14,43 mmol), seguido de una solución de I₂ (3,05 g, 12,03 mmol) en THF (5,00 ml), y la reacción se realizó a 0 °C durante 10 min. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. Al sistema de reacción se le añadió una solución saturada de sulfito de sodio para la interrupción, la solución de reacción se diluyó con EA, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

sílice para obtener el compuesto objetivo 144-1 (3,5 g). ESI-MS m/z: 448,95, 449,89 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 144-2

El compuesto 144-1 (3,50 g, 7,78 mmol), el compuesto M9 (7,21 g, 15,55 mmol),
5 [PdCl₂(dppf)]CH₂Cl₂ (0,64 g, 0,78 mmol) y K₂CO₃ (3,22 g, 23,33 mmol) se disolvieron en tolueno (60,00 ml), 1,4-dioxano (20,00 ml) y H₂O (20,00 ml) bajo protección con nitrógeno, y se hicieron reaccionar a 65 °C durante 5 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó
10 secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-2 (4,2 g). ESI-MS m/z: 658,27, 659,30 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 144-3

El compuesto 144-2 (4,20 g, 6,37 mmol) se disolvió en DCM (20,00 ml), a
15 continuación se añadió HCl (4 M/dioxano) (20,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadieron carbonato de sodio hidrógeno y DCM para la extracción, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se
20 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-3 (1,4 g). ESI-MS m/z: 614,25, 615,24 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 144-4

El compuesto 144-3 (1,40 g, 2,27 mmol) se disolvió en DCM (20,00 ml) bajo
protección con nitrógeno, y la temperatura se redujo a 0 °C. A continuación, se
25 añadieron TEA (0,95 ml, 6,82 mmol) y DMAP (0,03 g, 0,23 mmol), seguido de TosCl (1,30 g, 6,82 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. Se añadió bicarbonato de sodio saturado para la interrupción, la solución de reacción se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se
30 concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-4 (1,25 g). ESI-MS

m/z: 768,26, 769,28 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 144-5

El compuesto 144-4 (1,25 g, 1,62 mmol) se disolvió en DMF (10,00 ml), a continuación se añadió Cs₂CO₃ (1,59 g, 4,87 mmol), y la reacción se realizó a 65 °C durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-5 (0,67 g). ESI-MS m/z: 596,24, 597,30 [M+H]⁺.

10 Etapa 6: Síntesis del compuesto 144-6

El compuesto 144-5 (668,00 mg, 1,12 mmol), el compuesto M10 (720,66 mg, 2,24 mmol), XphosPdG2 (87,96 mg, 0,11 mmol), y Cs₂CO₃ (1092,60 mg, 3,35 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10,00 ml) bajo protección con nitrógeno y se hicieron reaccionar a 105 °C durante 5 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-6 (1,01 g). ESI-MS m/z: 838,46, 839,39 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 144-7

20 El compuesto 144-6 (1,01 g, 1,20 mmol) se disolvió en THF (12,00 ml) y H₂O (4,00 ml). A continuación, se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,15 g, 3,61 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. El pH se ajustó a aproximadamente 6 con ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con EA y agua, a continuación se extrajo dos veces con una solución mixta de DCM/MEOH = 10:1 y agua. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo 144-7 (0,84 g), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 782,44, 783,41 [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 144-8

30 El compuesto 144-7 (800,00 mg, 1,02 mmol) se disolvió en DMF (5,00 ml). A continuación, se añadieron hexahidropiridazin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

(176,78 mg, 1,23 mmol), HATU (466,24 mg, 1,23 mmol) y DIEA (0,89 ml, 5,11 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-8 (0,84 g). ESI-MS m/z: 908,52, 909,49 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 144-9

El compuesto 144-8 (630,00 mg, 0,69 mmol) se disolvió en THF (6,00 ml). A continuación, se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (72,70 mg, 1,73 mmol) en H₂O (2,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con EA, se lavó secuencialmente con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-9 (447 mg). ESI-MS m/z: 894,50, 895,52 [M+H]⁺.

Etapas 10: Síntesis del compuesto 144-10

El compuesto 144-9 (447,00 mg, 0,50 mmol) se disolvió en DCM (50,00 ml). A continuación, se añadieron HOBt (202,44 mg, 1,50 mmol), EDCI (478,68 mg, 2,50 mmol) y DIEA (0,52 ml, 3,00 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con DCM, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto objetivo 144-10 (190 mg). ESI-MS m/z: 876,49, 877,50 [M+H]⁺.

Etapas 11: Síntesis del compuesto 144-11

El compuesto 144-10 (110,00 mg, 0,13 mmol) se disolvió en MeOH (3,00 ml). A continuación, se añadió Pd/C (133,45 mg, 1,25 mmol), el hidrógeno se reemplazó 5 veces, y la reacción se realizó a 40 °C durante 1 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en EA, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se separó, y la fase orgánica se concentró

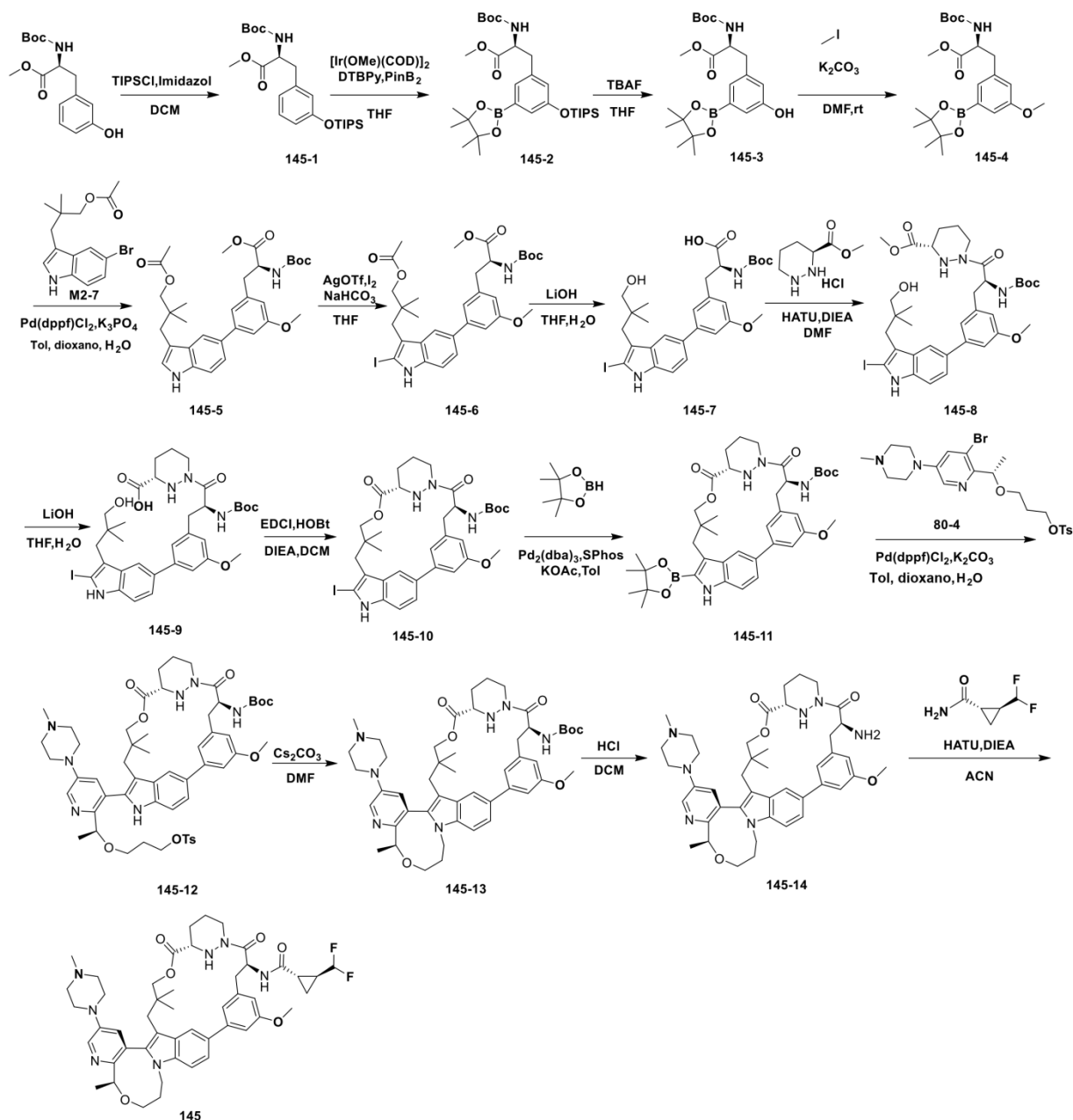
para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo 144-11 (93 mg), que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z: 742,45, 743,44 [M+H]⁺.

Etapa 12: Síntesis del compuesto 144

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (5,50 mg, 0,04 mmol) se disolvió en DMF (1,00 ml), la temperatura se redujo a 0 °C. A continuación, se añadieron DIEA (0,05 ml, 0,27 mmol) y HATU (20,46 mg, 0,05 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 5 min. A continuación, se añadió el compuesto 144-11 (20,00 mg, 0,03 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 5 min. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado, y la purificación por cromatografía preparativa produjo el compuesto objetivo 144 (3,1 mg). ESI-MS m/z: 860,48, 861,49 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,1, 4,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 5,87 (td, J = 56,7, 5,2 Hz, 1H), 5,51 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,12 (dc, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 4H), 3,24 (c, J = 4,7 Hz, 5H), 3,17 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,69 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,64 (p, J = 1,9 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 10,5 Hz, 5H), 2,43 (s, 1H), 2,37 – 2,35 (m, 2H), 2,20 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,97 (dt, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,67 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,55 – 1,50 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,03 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 5H), 0,28 (s, 2H).

Ejemplo 145: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S)-2⁵-metoxi-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-6(1,3)-piridazin-2(1,3)-bencenacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etap 1: Síntesis del compuesto 145-1

El compuesto (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (4,00 g, 13,54 mmol), imidazol (1,84 g, 27,09 mmol) y triisopropilclorosilano (3,48 ml, 16,25 mmol) se añadieron secuencialmente to DCM (10,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y el resultante se extrajo dos veces con 40 ml de DCM, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 95 %:5 %) para obtener el compuesto 145-1 (6,10 g, 99,71 %). ESI-MS m/z: 352,33 [M+H]⁺.

Etap 2: Síntesis del compuesto 145-2

El compuesto 145-1 (6,10 g, 13,51 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,86 g, 27,01 mmol), 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (1,70 g, 4,05 mmol) y dímero de metoxi(ciclooctadieno)iridio (I) (0,90 g, 1,35 mmol) se añadieron secuencialmente a THF (60,00 ml), la atmósfera se reemplazó por nitrógeno, y la reacción se realizó a 80 °C durante 10 h. La solución de reacción se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 97 %:3 %) para obtener el compuesto 145-2 (5,00 g, 64,09 %). ESI-MS m/z : 477,62 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 145-3

El compuesto 145-2 (5,00 g, 8,66 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (10,39 ml, 1,00 mol/l, 10,39 mmol) se añadieron a THF (50,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución de reacción se diluyó añadiendo 50 ml de acetato de etilo, a continuación se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 70 %:30 %) para obtener el compuesto 145-3 (3,00 g, 82,27 %). ESI-MS m/z : 322,32 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 145-4

El compuesto 145-3 (2900,00 mg, 6,88 mmol) y carbonato de potasio (1902,76 mg, 13,77 mmol) se añadieron a DMF (30,00 ml). En un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota yodometano (0,64 ml, 10,33 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y el resultante se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 90 %:10 %) para obtener el compuesto 145-4 (2500,00 mg, 83,43 %). ESI-MS m/z : 336,27 $[M+H]^+$.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 145-5

El compuesto 145-4 (2300,00 mg, 5,28 mmol), el compuesto intermedio M2-7 (1712,98 mg, 5,28 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (385,82 mg, 0,53 mmol), fosfato de potasio (2804,14 mg, 13,21 mmol), agua (2,00 ml) y 1,4-dioxano (5,00 ml) se añadieron a tolueno (20,00 ml). La atmósfera se reemplazó por nitrógeno, y la reacción se realizó a 70 °C durante 10 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 70 %:30 %) para obtener el compuesto 145-5 (2000,00 mg, 68,49 %). ESI-MS m/z : 453,50 $[M+H]^+$.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 145-6

- 5 El compuesto 145-5 (2000,00 mg, 3,62 mmol) y bicarbonato de sodio (364,83 mg, 4,34 mmol) se añadieron a THF (2,00 ml). En un baño de hielo-agua, una solución de trifluorometanosulfonato de plata (1115,81 mg, 4,34 mmol) en THF (2 ml) y una solución de yodo (826,66 mg, 3,26 mmol) en THF (2 ml) se añadieron gota a gota secuencialmente, y la reacción se mantuvo en un baño de hielo-agua durante 10 min.
- 10 La solución de reacción se añadió gota a gota a 50 ml de una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, y el resultante se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener el compuesto 145-6 (2350,00 mg, 95,70 %). ESI-MS m/z : 579,20 $[M+H]^+$.

15 Etapa 7: Síntesis del compuesto 145-7

- El compuesto 145-6 (2,35 g, 3,46 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,87 g, 20,78 mmol) se añadieron a tetrahidrofurano (20,00 ml) y agua (20,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 16 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y el resultante se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces
- 20 con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener el compuesto 145-7 (1,60 g, 74,22 %). ESI-MS m/z : 523,21 $[M+H]^+$.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 145-8

- El compuesto 145-7 (1,60 g, 2,57 mmol), el compuesto
- 25 hexahidropiridazin-3-carboxilato clorhidrato de (S)-*terc*-butilo (0,44 g, 3,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,55 ml, 15,42 mmol) se añadieron a DMF (16,00 ml). En un baño de hielo-agua, se añadió HATU (1,47 g, 3,86 mmol), y la reacción se realizó en un baño de hielo-agua durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera
- 30 saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener el compuesto 145-8 (1,92 g, 99,78 %). ESI-MS m/z : 649,27 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 145-9

El compuesto 145-8 (1,92 g, 2,56 mmol) se añadió a THF (20,00 ml) y agua (10,00 ml). En un baño de hielo-agua, se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,65 g, 15,39 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y el resultante se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad para obtener el compuesto 145-9 (1,80 g, 95,54 %). ESI-MS m/z: 635,40, [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 145-10

El compuesto 145-9 (1,80 g, 2,45 mmol) y DIEA (4,86 ml, 29,40 mmol) se añadieron a DCM (60,00 ml). En un baño de hielo-agua, se añadieron secuencialmente EDCI (2,82 g, 14,70 mmol) y HOBt (3,31 g, 24,50 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 16 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y el resultante se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 70 %:30 %) para obtener el compuesto 145-10 (1,10 g, 62,65 %). ESI-MS m/z: 617,20 [M+H]⁺.

Etapa 11: Síntesis del compuesto 145-11

El compuesto 145-10 (1,10 g, 1,53 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,17 g, 0,18 mmol), SpHos (0,19 g, 0,46 mmol) y acetato de potasio (0,53 g, 5,37 mmol) se añadieron a tolueno (10,00 ml). La atmósfera se reemplazó por nitrógeno, se añadió pinacolborano (1,57 g, 12,28 mmol) en un baño de hielo-agua y, a continuación, la reacción se realizó a 60 °C durante 4 h. La solución de reacción se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en columna (PE:EA = 70 %:30 %) para obtener el compuesto 145-11 (0,44 g, 40,00 %). ESI-MS m/z: 617,47 [M+H]⁺.

Etapa 12: Síntesis del compuesto 145-12

El intermedio 80-4 (251,67 mg, 0,49 mmol), el compuesto 145-11 (440,00 mg, 0,61 mmol), PdCl₂(dppf) (44,93 mg, 0,06 mmol) y carbonato de potasio (254,54 mg, 1,84 mmol) se añadieron a tolueno (5,00 ml), 1,4-dioxano (2,00 ml) y agua (0,50 ml). La atmósfera se reemplazó por nitrógeno, y la reacción se realizó a 65 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró a sequedad y se separó por cromatografía en

columna (DCM:MeOH = 95 %:5 %) para obtener el compuesto 145-12 (400,00 mg, 63,74 %). ESI-MS m/z: 483,94 [M+H]⁺.

Etapa 13: Síntesis del compuesto 145-13

El compuesto 145-12 (400,00 mg, 0,39 mmol) y carbonato de cesio (382,48 mg, 1,17 mmol) se añadieron a DMF (5,00 ml), y la reacción se realizó a 65 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), y el resultante se extrajo dos veces con 40 ml de EA, se lavó dos veces con 40 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 95 %:5 %) para obtener el compuesto 145-13 (320,00 mg, 96,20 %). ESI-MS m/z: 850,98 [M+H]⁺.

Etapa 14: Síntesis del compuesto 145-14

El compuesto 145-13 (320,00 mg, 0,38 mmol) y HCl (4 M en dioxano) (1,88 ml, 4,00 mol/l, 7,53 mmol) se añadieron a diclorometano (1,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se concentró a sequedad para obtener el compuesto 145-14 (280,00 mg, 99,19 %). ESI-MS m/z: 750,54 [M+H]⁺.

Etapa 15: Síntesis del compuesto 145

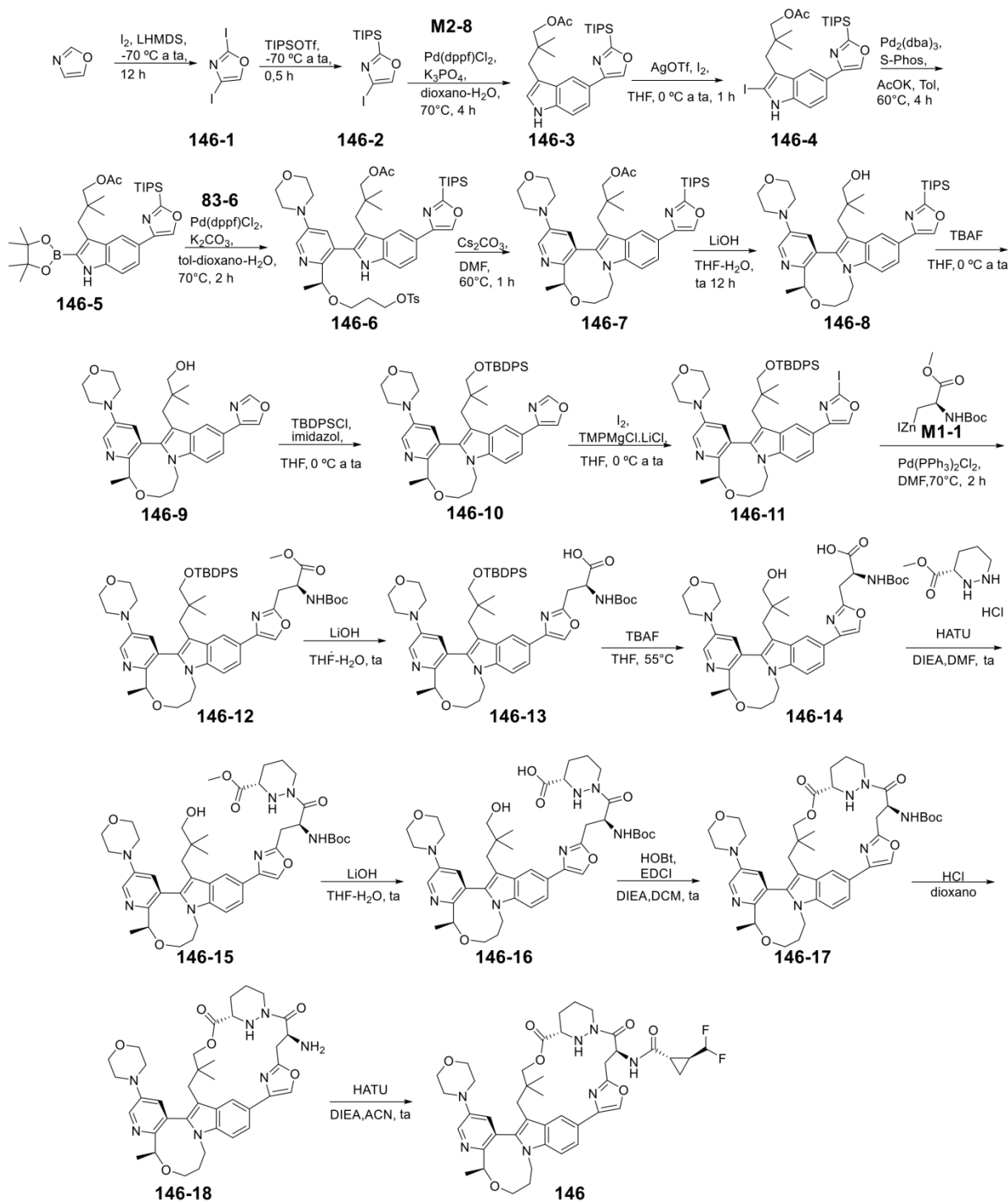
El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (60,99 mg, 0,45 mmol) y DIEA (0,62 ml, 3,73 mmol) se añadieron a acetonitrilo (3,00 ml). En un baño de hielo-agua, se añadió HATU (212,97 mg, 0,56 mmol). Después de la agitación a esta temperatura durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 145-14 (280,00 mg, 0,37 mmol) en DIEA (0,62 ml, 3,73 mmol) y acetonitrilo (3,00 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 145 (133,00 mg, 40,61 %). ESI-MS m/z: 868,62 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,93 (td, J = 56,7, 5,1 Hz, 1H), 5,44 (td, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (ddd, J = 19,9, 16,9, 7,5 Hz, 3H), 3,30 – 3,21 (m, 4H), 3,15 (dd, J = 12,4, 9,7 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 3H), 2,48 – 2,42 (m, 5H), 2,27 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 2,05

(d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,99 (dt, $J = 9,5, 4,6$ Hz, 1H), 0,93 (s, 4H), 0,35 (s, 3H).

Ejemplo 146: Síntesis del compuesto

(1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-morfolin-5,7-dioxo-1⁸,1⁹, 6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-oxazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 146-1

El compuesto oxazol (2,1 g) se añadió en un matraz de tres bocas de 100 ml, se añadieron THF anhidro (13 ml) y DMPU (10,4 ml), la temperatura se redujo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo protección con N_2 , se añadió lentamente gota a gota LHMDs (67 ml, 1 mol/l de solución en THF), y la reacción se realizó a $< -75\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,0 h. Se añadió en lotes yodo (15,4 g), la reacción se realizó a $< -75\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, a continuación se transfirió a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 8,0 h. Después de que se completase la reacción, se diluyó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (20 ml), se extrajo con Et_2O , la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 9:1) para obtener el compuesto 146-1 (6,54 g, 67,3 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 321,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 146-2

El compuesto anterior 146-1 (6,5 g) se añadió en un matraz de tres bocas de 500 ml, se añadió THF anhidro (150 ml), la temperatura se redujo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo protección con N_2 , se añadió lentamente gota a gota n-butil litio (10 ml, 2,5 mol/l), y la reacción se realizó a $< -75\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (5,8 ml) y, después de 15 min, la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (PE: DCM = 4:1) para obtener el compuesto 146-2 (3,29 g, 46,0 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 351,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 146-3

El compuesto M2-8 (4,17 g), el compuesto 146-2 (3,29 g), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,37 g) y fosfato de potasio (5,96 g) se pesaron en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadieron 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml), el N_2 se reemplazó 3 veces, y la mezcla se calentó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se hizo reaccionar durante 4 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 4:1) para obtener el compuesto objetivo 146-3 (3,98 g, 90,7 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 468,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 146-4

El intermedio 146-3 (3,58 g) y THF anhidro (100 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 250 ml, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió trifluorometanosulfonato de plata (2,55 g), a continuación se añadió lentamente gota a gota yodo (2,13 g disueltos en 40 ml de THF), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 30 min. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadió tiosulfato de sodio saturado (40 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA (25 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 4:1) para obtener el compuesto objetivo 146-4 (3,42 g, 75,4 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 594,6 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 146-5

El compuesto 146-4 (3,42 g), Pd₂(dba)₃ (1,05 g) y acetato de potasio (1,70 g) se pesaron en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadió tolueno (30 ml), el N₂ se reemplazó 3 veces, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió gota a gota pinacolborano (10 ml), y la mezcla se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 4:1) para obtener el compuesto objetivo 146-5 (2,07 g, 60,5 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 594,7 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 146-6

El compuesto 146-5 (2,07 g), el compuesto 83-6 (2,09 g), Pd(dppf)Cl₂ (0,2 g) y carbonato de potasio (1,44 g) se pesaron en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadieron tolueno (36 ml)-1,4-dioxano (12 ml) y agua (12 ml), el N₂ se reemplazó 3 veces, y la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron,

y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 12:1) para obtener el compuesto objetivo 146-6 (2,0 g, 64,8 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 887,3 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 146-7

5 Se añadió el intermedio 146-6 (2,0 g), se pesaron Cs₂CO₃ (2,2 g) y DMF anhidra (75 ml) en un matraz de una sola boca de 250 ml, y la reacción se realizó a 50 °C durante 1 h bajo protección con N₂. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, y el resultante se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el
10 compuesto objetivo 146-7 (1,7 g, 100 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 715,1 [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 146-8

Se añadió el intermedio 146-7 (1,05 g), se pesaron hidróxido de litio (0,36 g), THF (24 ml) y agua potable (12 ml) en un matraz de una sola boca de 100 ml, y la reacción se realizó a 40 °C durante 12 h. Después de que se completase la reacción, se añadió
15 agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo 146-8 (1,1 g, 110 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 673,1 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 146-9

El intermedio 146-8 (1,1 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se
20 añadió THF anhidro (15 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (3,21 ml, 1 mol/l de solución en THF), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadieron carbonato de calcio (1,53 g), resina DOWEX(R)50WX4, FORMA DE HIDRÓGENO (2 g) y metanol (15 ml),
25 respectivamente, se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h, el resultante se filtró, el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (NH₃ al 10 % en MeOH/DCM) para obtener el compuesto objetivo 146-9 (0,73 g, 87,7 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 516,7 [M+H]⁺.

Etapa 10: Síntesis del compuesto 146-10

30 El intermedio 146-9 (0,73 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadió THF anhidro (15 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se

añadieron imidazol (0,72 g) y *tert*-butilclorodifenilsilano (2,27 ml), respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (20 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto objetivo 146-10 (0,87 g, 81,7 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 755,2 $[M+H]^+$.

Etapas 11: Síntesis del compuesto 146-11

El intermedio 146-10 (0,83 g) se añadió en un matraz de tres bocas de 250 ml, se añadió THF anhidro (50 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota TMP MgCl.LiCl (4,2 ml, 1 mol/l de solución en THF), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La temperatura se redujo a 0 °C, se añadió gota a gota yodo (0,42 g disueltos en 10 ml de THF), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h. Después de que se completase la reacción, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto objetivo 146-11 (0,52 g, 53,6 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 881,1 $[M+H]^+$.

Etapas 12: Síntesis del compuesto 146-12

El compuesto 146-11 (0,47 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (75 mg) y DMF anhidra (10 ml) se pesaron en un matraz de una sola boca de 100 ml respectivo, el N₂ se reemplazó 3 veces, finalmente, se añadió el compuesto M1-1 (4,85 ml, 0,33 mol/l de solución en DMF), y la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 2,5 h. Después de que se completase la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 2:3) para obtener el compuesto objetivo 146-12 (0,54 g, 106 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 956,5 $[M+H]^+$.

Etapas 13: Síntesis del compuesto 146-13

En un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió el intermedio 146-12 (542 mg), se pesaron hidróxido de litio (58 mg), THF (8 ml) y agua potable (4 ml), y la reacción se

realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo 146-13 (520 mg, 100 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 942,3 [M+H]⁺.

5 Etapa 14: Síntesis del compuesto 146-14

El intermedio 146-13 (0,52 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadió THF anhidro (15 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (2 ml, 1 mol/l de solución en THF), y la mezcla se calentó a 55 °C y se hizo reaccionar durante 10,0 h. Después de
10 que se completase la reacción, se añadieron carbonato de calcio (1,3 g), resina DOWEX(R)50WX4, FORMA DE HIDRÓGENO (1,5 g) y metanol (10 ml), respectivamente, se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h, se filtraron, el filtrado se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 6:1) para obtener el compuesto objetivo 146-14 (0,29 g, 71,4 % de rendimiento).
15 ESI-MS m/z: 703,8 [M+H]⁺.

Etapa 15: Síntesis del compuesto 146-15

El intermedio 146-14 (285 mg) y hexahidropiridazin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (70 mg) se añadieron en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml) y DMF anhidra (5 ml); la temperatura se redujo a 0 °C,
20 se añadió HATU (231 mg), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo 146-15 (496 mg, 147 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 830,3 [M+H]⁺.

25 Etapa 16: Síntesis del compuesto 146-16

Se añadió el intermedio 146-15 (496 mg), se pesaron hidróxido de litio (90 mg), THF (5 ml) y agua potable (2,5 ml) en un matraz de una sola boca de 25 ml, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se acidificó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml),
30 se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo 146-16 (363 mg, 74,4 % de rendimiento).

ESI-MS m/z : 816,0 $[M+H]^+$.

Etapas 17: Síntesis del compuesto 146-17

Se añadió el intermedio 146-16 (363 mg), se pesaron N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml) y DCM anhidro (40 ml) en un matraz de una sola boca de 100 ml, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con nitrógeno, se añadieron HOBt (300 mg) y EDCI (256 mg), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completase la reacción, se diluyó con salmuera saturada (50 ml), se extrajo con DCM/MeOH (10:1), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 9:1) para obtener el compuesto objetivo 146-17 (0,24 g, 57,4 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 798,1 $[M+H]^+$.

Etapas 18: Síntesis del compuesto 146-18

El intermedio 146-17 (240 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se pesó hidrogenocloruro en una solución de dioxano (30 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente a presión reducida para obtener la sal clorhidrato del compuesto objetivo 146-18 (252 mg, 120 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 697,8 $[M+H]^+$.

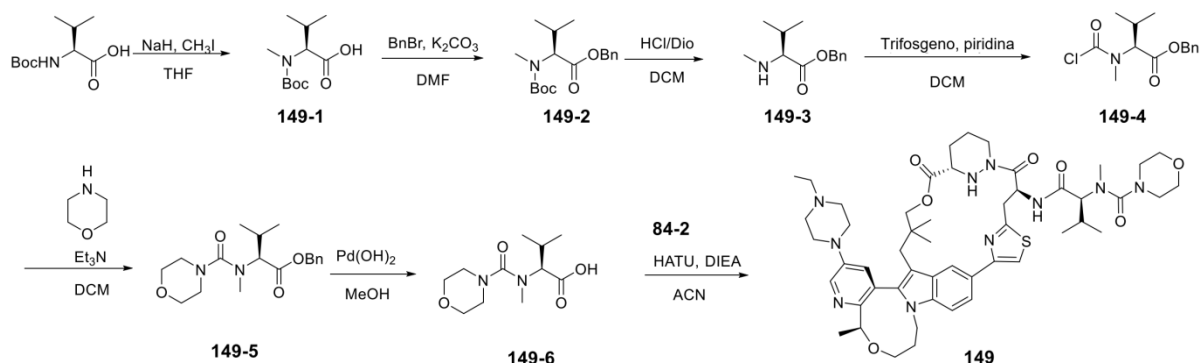
Etapas 19: Síntesis del compuesto 146

Se añadió el compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (32 mg), se pesaron HATU (68 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml) y acetonitrilo anhidro (25 ml) en un matraz de una sola boca de 25 ml, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (20 ml) del compuesto 146-18 (252 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por TLC preparativa (diclorometano/amoniaco 7 M en metanol = 15:1) para obtener el compuesto objetivo 146 (26,7 mg, 26,9 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 816,6 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,80 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,8, 3,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 7H), 4,05 (dd, J = 14,6, 4,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,78 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,70

(d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 5H), 3,30 – 3,19 (m, 3H), 2,99 (dd, J = 15,5, 5,0 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 3H), 1,90 – 1,82 (m, 3H), 1,80 – 1,76 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 1,58 (dd, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,36 (dd, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 9H), 1,25 (s, 2H), 1,16 – 1,10 (m, 1H), 1,05 – 0,99 (m, 4H), 0,96 – 0,86 (m, 1H).

Ejemplo 149: Síntesis del compuesto N-((2S)-1-(((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)-N-metil morfolin-4-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 149-1

En un matraz de tres bocas de 250 ml se añadieron secuencialmente (*terc*-butoxicarbonil)-L-valina (5,00 g, 23,01 mmol), yodometano (32,67 g, 230,14 mmol) y THF (100,00 ml). Bajo protección con nitrógeno, con enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente NaH (9,2 g, contenido al 60 %, 230,14 mmol). La reacción se mantuvo en un baño de hielo-agua durante 1 h y, a continuación, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 150 ml de hielo-agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 60 ml de EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 149-1, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 90/10) para obtener finalmente el producto objetivo 149-1 (5,30 g, sólido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 232,34 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 149-2

El compuesto 149-1 (5,30 g, 22,92 mmol), bromuro de bencilo (4,70 g, 27,50 mmol), carbonato de potasio (4,75 g, 34,37 mmol) y DMF (50,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 250 ml. Bajo protección con nitrógeno, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 60 ml de hielo-agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 50 ml de EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 149-2, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 90/10) para obtener finalmente el producto objetivo 149-2 (6,80 g, líquido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 352,43 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 149-3

El compuesto 149-2 (6,80 g, 19,35 mmol), DCM (15,00 ml) y HCl (4 M en dioxano) (24,19 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 60 ml de hielo-agua para interrumpir la reacción. A continuación, se añadió bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH a 8-9, seguido de la extracción tres veces con 50 ml de EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 149-3, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 50/50) para obtener finalmente el producto objetivo 149-3 (4,30 g, líquido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 252,31 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 149-4

El compuesto 149-3 (1,00 g, 4,52 mmol) y DCM (10,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, con enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente una solución mixta de trifosgeno (0,47 g, 1,58 mmol), piridina (1,07 g, 13,56 mmol) y DCM (10,00 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de

que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la reacción se interrumpió añadiendo lentamente la solución de reacción a 30 ml de EA. La mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h, un sólido precipitó, que se filtró directamente, y la torta de filtro se lavó tres veces con 5 ml de EA. Las fases orgánicas se combinaron para obtener el producto objetivo 149-4 (1,25 g, líquido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 284,71 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 149-5

El compuesto 149-4 (6,80 g, 19,35 mmol), DCM (15,00 ml) y trietilamina (1,56 g, 15,42 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, con enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente morfolina (0,42 g, 4,85 mmol) y, a continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 60 ml de hielo-agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 50 ml de EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 149-5, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE a PE/EA = 50/50) para obtener finalmente el producto objetivo 149-5 (1,20 g, líquido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 335,12 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 149-6

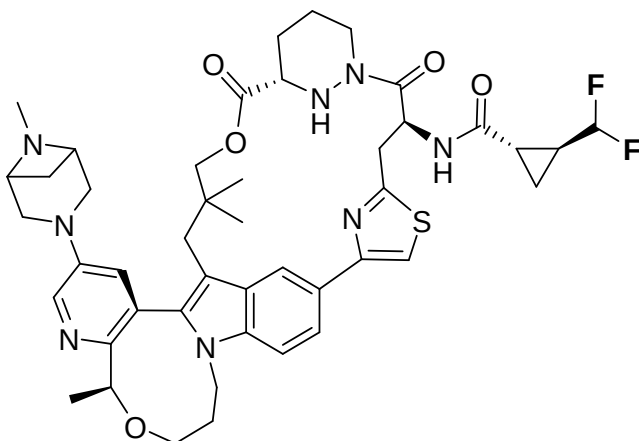
El compuesto 149-5 (1,20 g, 3,59 mmol), Pd(OH)₂ (0,50 g, 3,59 mmol) y MeOH (25,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. En atmósfera de hidrógeno, se añadió lentamente morfolina (0,42 g, 4,85 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se filtró directamente a través de celite, y la torta de filtro se lavó tres veces con 10 ml de MeOH. La fase orgánica se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del compuesto 149-6, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM/MeOH = 85/15) para obtener finalmente el producto objetivo 149-6 (0,50 g, líquido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 245,33 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 149

El compuesto 149-6 (52,77 mg, 0,22 mmol), HATU (82,13 mg, 0,22 mmol) y DIEA (0,09 ml, 0,54 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se añadió una solución del compuesto 84-2 (80,00 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se purificó directamente mediante un método básico de HPLC prep., y el eluido se liofilizó para obtener finalmente el compuesto objetivo 149 (45,00 mg). ESI-MS m/z : 968,08, $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,76 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 5H), 3,85-3,68 (m, 5H), 3,46-3,25 (m, 10H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,41 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,25 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,96 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 5H), 1,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,25-1,23 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 0,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 150: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(6-metil-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

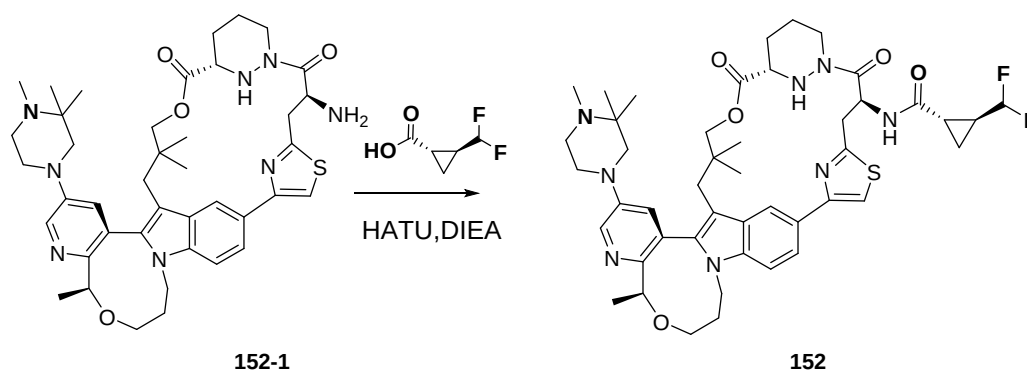


ESI-MS m/z : 851,7 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H),

7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 57,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 2H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,86 – 3,69 (m, 5H), 3,59 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,41 – 3,29 (m, 3H), 3,22 – 3,11 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 26,6, 13,9 Hz, 2H), 2,49 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,35 – 2,17 (m, 4H), 1,98 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,86 – 1,79 (m, 2H), 1,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,33-1,25 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,44 (s, 3H).

Ejemplo 152: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-(3,3,4-trimetilpi perazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5] oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenafano-4-il)ciclopropano -1-carboxamida

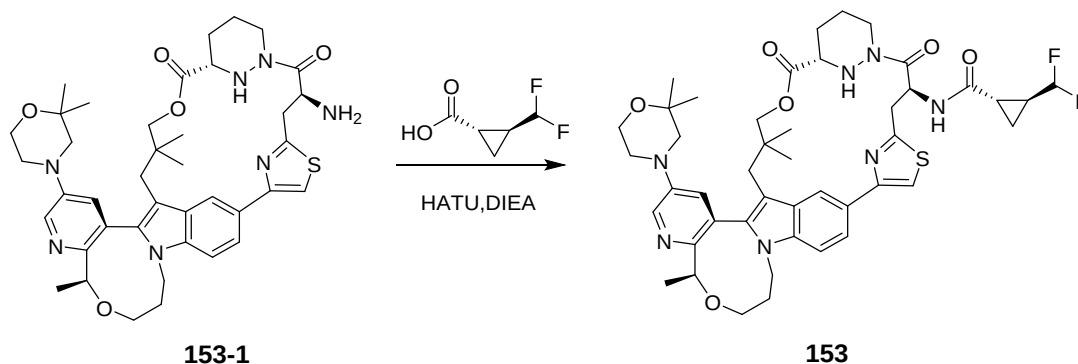


En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (43,27 mg, 0,32 mmol) y N,N-dimetilformamida (3,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (120,88 mg, 0,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,70 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 152-1 (160,00 mg, 0,21 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el producto objetivo 152 (103,4 mg). ESI-MS m/z: 873,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 6,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,95 – 5,61 (m, 2H), 4,53 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,29 (td, J = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 4,14 (dc, J = 15,3, 6,1 Hz, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,79 – 3,68 (m, 3H), 3,40 (d, J =

14,9 Hz, 1H), 3,24 (dc, $J = 13,2, 4,7, 4,0$ Hz, 3H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,64 (ddd, $J = 25,8, 11,9, 4,3$ Hz, 3H), 2,35 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 5H), 1,94 – 1,81 (m, 3H), 1,76 (dt, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 2H), 1,54 (cd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,25 (dt, $J = 9,5, 4,9$ Hz, 1H), 1,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 7H), 0,91 (s, 3H), 0,35 (s, 3H).

Ejemplo 153: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(2,2-dimetilmorfolino)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



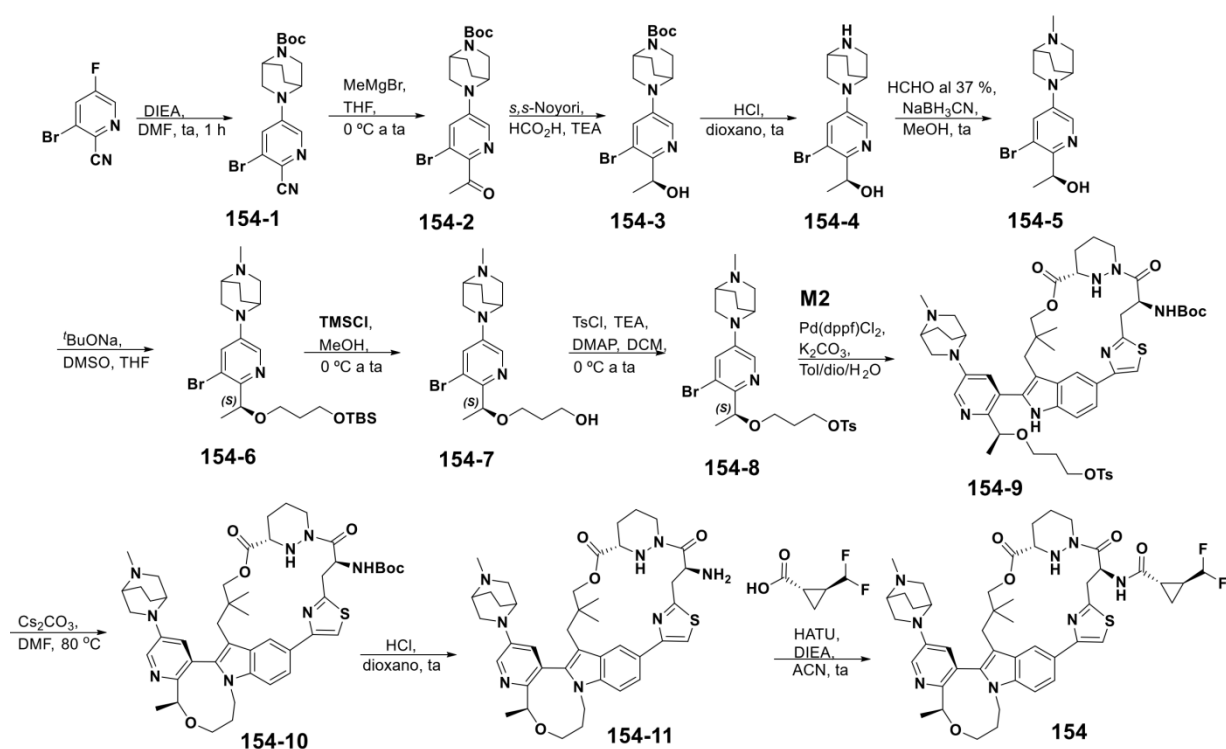
Etapas 1: Síntesis del compuesto 153

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (38,41 mg, 0,28 mmol) y acetonitrilo (5,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (122,66 mg, 0,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,81 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 153-1 (150,00 mg, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 153 (63,00 mg). ESI-MS m/z : 860,4 $[M+H]^+$.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,90 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,83 (td, $J = 57,6, 2,9$ Hz, 1H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,35 (td, $J = 12,1, 3,3$ Hz, 1H), 4,24 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 12,3, 5,7$ Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,94 – 3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3,31 (td, J

= 12,4, 2,9 Hz, 1H), 3,23 – 3,11 (m, 4H), 3,04 (td, J = 17,0, 12,1 Hz, 2H), 2,68 (td, J = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 2,42 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 2,02 – 1,94 (m, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,63 – 1,56 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,34 (s, 6H), 1,32 – 1,29 (m, 1H), 1,18 – 1,12 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,42 (s, 3H).

5 Ejemplo 154: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirid o[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-i l)ciclopropano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 154-1

El compuesto 3-bromo-5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (1,82 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 250 ml, se añadió DMF anhidra (20 ml), se pesaron y se añadieron TEA (10 ml) y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,02 g), respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (200 ml) para precipitar un sólido, se agitó durante 0,5 h, se filtró por succión para obtener un sólido y se secó para obtener el compuesto objetivo de color blanco 154-1 (3,45 g, 96 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 393,6 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 154-2

El intermedio 154-1 (3,45 g) y THF anhidro (100 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 250 ml, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota MeMgBr (3 M en THF, 11 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadió HCl (1 N, 30 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA (30 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto objetivo 154-2 (1,46 g, 41 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 410,4 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 154-3

El intermedio 154-2 (1,46 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron TEA (6 ml) y catalizador de s,s-Noyori (0,11 g), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota ácido fórmico (0,82 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), se extrajeron, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con acetato de etilo (25 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 1:1) para obtener el compuesto objetivo 154-3 (1,34 g, 91,2 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 412,4 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 154-4

El compuesto 154-3 (1,34 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico (4 N en dioxano), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a presión reducida a sequedad para obtener el compuesto objetivo 154-4, el clorhidrato (1,63 g, 144 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 312,3 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 154-5

El intermedio 154-4 (1,63 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadieron ácido acético (3 gotas) y metanol (15 ml), y después de la reacción a

temperatura ambiente durante 10 min, se añadieron una solución acuosa al 37 % de formaldehído (1,27 g) y NaBH_3CN (0,98 g), respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron diclorometano (20 ml) y agua (10 ml), se
 5 extrajeron, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con diclorometano (25 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:amoníaco 7 M en una solución de metanol = 10:1) para obtener el compuesto axialmente quiral objetivo 154-5 (0,98 g,
 10 58 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 326,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 154-6

El compuesto 154-5 (1,3 g), 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (2,23 g) y DMSO/THF (10 ml/2,5 ml) se pesaron y se añadieron en el matraz de reacción, respectivamente, y
 15 la temperatura se redujo a 10 °C bajo protección con N_2 ; se añadió tBuONa (1,16 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h; la reacción se completó, la temperatura se redujo a 10 °C, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto
 20 154-6 (1,93 g, producto en bruto). ESI-MS m/z : 499,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 154-7

El intermedio 154-6 (1,93 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadió metanol anhidro (20 ml), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N_2 , se añadió lentamente gota a gota TMSCl (0,98 ml), y la reacción se realizó a
 25 temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente a sequedad para obtener el compuesto objetivo 154-7 (1,78 g, producto en bruto). ESI-MS m/z : 384,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 154-8

El intermedio 154-7 (1,78 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se
 30 añadió DCM anhidro (20 ml), se pesaron y se añadieron TEA (6 ml) y DMAP (30 mg), respectivamente, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N_2 , se añadió

TsCl (2,64 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2,0 h. Después de que se completase la reacción, se añadió NaCl saturado (25 ml), se extrajo con DCM, la fase orgánica se concentró a sequedad, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 6:1) para obtener el compuesto objetivo 154-8 (1,24 g, 50 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 539,1 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 154-9

El compuesto 154-8 (291 mg), el compuesto M2 (100 mg), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) y carbonato de potasio (60 mg) se pesaron en un matraz de una sola boca de 100 ml respectivo, se añadieron tolueno (6 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y 2 ml de agua, el N₂ se reemplazó 3 veces, y la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua (20 ml cada vez), se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con DCM, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto objetivo 154-9 (114,9 mg, 77,8 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 1025,4 [M+H]⁺.

Etapas 10: Síntesis del compuesto 154-10

El intermedio 154-9 (114,9 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron Cs₂CO₃ (110 mg) y DMF anhidra (10 ml), y la reacción se realizó a 80 °C durante 1 h bajo protección con N₂. Después de que se completase la reacción, se añadió agua potable (50 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:amoniaco 7 M en una solución de metanol = 10:1) para obtener el compuesto objetivo 154-10 (85,9 mg, 89,7 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 853,3 [M+H]⁺.

Etapas 11: Síntesis del compuesto 154-11

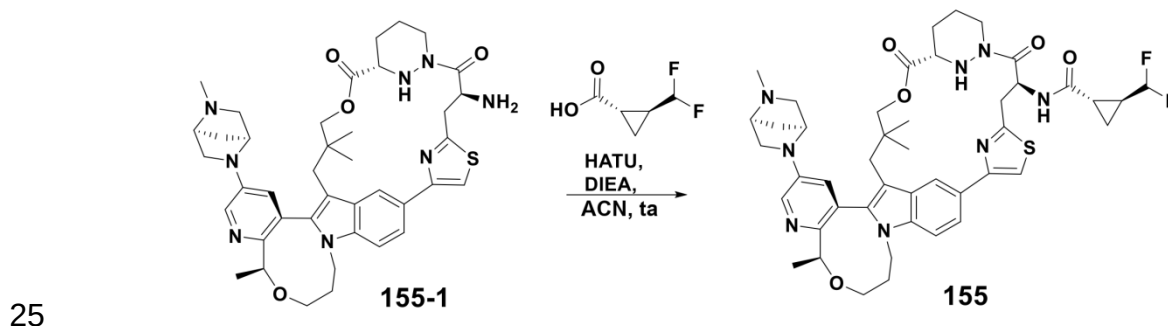
El compuesto 154-10 (85,9 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico (4 M en dioxano), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a presión reducida a sequedad para obtener el compuesto objetivo 154-11, el clorhidrato (83 mg, 109 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 753,2 [M+H]⁺.

Etapa 12: Síntesis del compuesto 154

El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (27 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron HATU (55 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml) y acetonitrilo anhidro (10 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (10 ml) del compuesto 154-11 (83 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación (acetonitrilo al 60 %/agua) para obtener el compuesto objetivo 154 (41,3 mg, 48,5 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 871,6 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 6,83 – 6,73 (m, 2H), 6,00 – 5,67 (m, 2H), 4,60 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,36 (td, J = 12,1, 3,0 Hz, 1H), 4,21 (dt, J = 12,4, 6,0 Hz, 2H), 4,01 (dd, J = 22,6, 8,2 Hz, 2H), 3,96 – 3,87 (m, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 3H), 3,47 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 24,6, 14,7 Hz, 3H), 3,22 – 3,09 (m, 4H), 2,69 (td, J = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,44 (dd, J = 14,4, 5,0 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 31,8, 15,1 Hz, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,93 (dt, J = 12,4, 11,8 Hz, 4H), 1,83 (td, J = 8,9, 4,5 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,66 – 1,56 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 3H), 1,19 - 1,11 (m, 1H).

Ejemplo 155: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

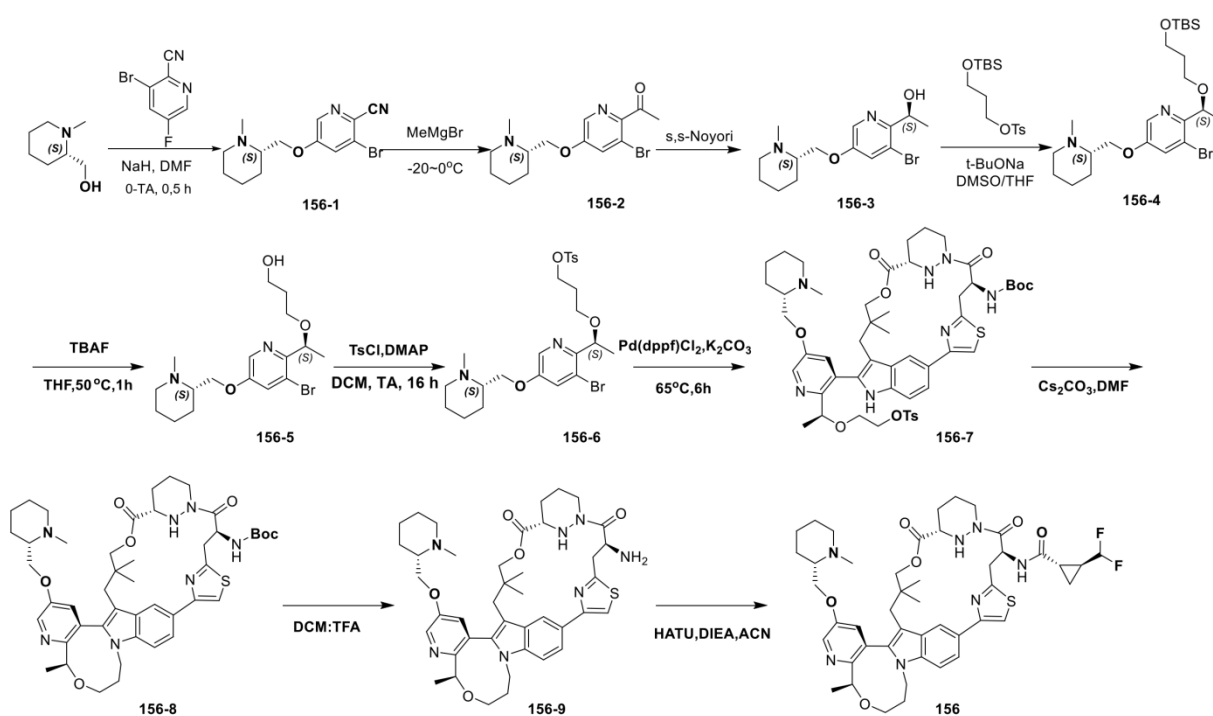


El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (130 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron HATU (273 mg),

N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml) y acetonitrilo anhidro (10 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (10 ml) del compuesto 155-1 (354 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 45 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación (acetonitrilo al 60 %/agua) para obtener el compuesto objetivo 155 (49,8 mg, 11,9 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 857,8 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30 (s, 2H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,97 – 5,67 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 55,8$ Hz, 9H), 4,01 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 3,73 (d, $J = 59,8$ Hz, 5H), 3,48 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,36 – 3,11 (m, 3H), 2,97 (s, 4H), 2,69 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 6H), 1,89 (ddd, $J = 33,0, 12,6, 8,8$ Hz, 5H), 1,61 (s, 4H), 1,40 – 1,22 (m, 3H), 1,15 (s, 1H), 0,99 (s, 3H).

Ejemplo 156: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(((S)-1-metilpiperidin-2-il)metoxi)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 156-1

En un matraz de una sola boca de 50 ml se añadieron secuencialmente (S)-(1-metilpiperidin-2-il)metanol (1,29 g, 9,95 mmol) y N,N-dimetilformamida (20,00 ml) e hidruro de sodio (0,8 g, 19,9 mmol), la mezcla se mantuvo en agitación durante 15 min. A 0 °C, se añadió gota a gota 3-bromo-5-fluoropicolinonitrilo (2,00 g, 9,95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se vertió en agua, un sólido precipitó, se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto objetivo 156-1 (2,00 g). ESI-MS m/z: 310 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 156-2

El compuesto 156-1 (2,00 g, 6,68 mmol) y tetrahidrofurano (20,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a -20 °C y, a continuación, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (6,24 ml, 3,00 mol/l, 18,72 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a 0 °C y se agitó durante 2 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl, se ajustó a pH = 4 con ácido clorhídrico diluido y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se ajustó a pH = 8 con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 156-2 (1,22 g). ESI-MS m/z: 327 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 156-3

El compuesto 156-2 (1,22 g, 4,08 mmol), trietilamina (14,17 ml, 101,94 mmol) y cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,03 g, 0,04 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió gota a gota ácido fórmico (0,39 ml, 10,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó

por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 156-3 (1,06 g). ESI-MS m/z: 329 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 156-4

El compuesto 156-3 (0,58 g, 1,76 mmol), dimetilsulfóxido (10,00 ml),
5 tetrahidrofurano (2,00 ml) y 3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (1,82 g, 5,29 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió en lotes *terc*-butóxido de sodio (0,42 g, 4,4 mmol) a 0 °C, y la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla de reacción se añadió a una
10 solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 156-4 (0,6 g). ESI-MS m/z: 501 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 156-5

El compuesto 156-4 (0,66 mg, 1,32 mmol) y tetrahidrofurano (7,00 ml) se añadieron
15 secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1,97 ml, 1,00 mol/l, 1,97 mmol) a 0 °C, y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna
20 para obtener el compuesto objetivo 156-5 (0,27 g). ESI-MS m/z: 387 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 156-6

El compuesto 156-5 (267 mg, 0,69 mmol), diclorometano (10,00 ml) y
4-dimetilaminopiridina (8,42 mg, 0,07 mmol) se añadieron secuencialmente en un
matraz de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadieron en lotes cloruro de
25 p-toluenosulfonilo (262,82 mg, 1,38 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,72 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 156-6 (216 mg). ESI-MS m/z: 541 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 156-7

El compuesto 156-6 (160 mg, 0,30 mmol), M3 (205 mg, 0,30 mmol), tolueno

(3,00 ml), 1,4-dioxano (1,00 ml), agua (1,00 ml), carbonato de potasio (102,11 mg, 0,74 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (24,17 mg, 0,03 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La atmósfera se reemplazó por nitrógeno tres veces, y con la
 5 protección de nitrógeno, la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 156-7 (160,00 mg). ESI-MS m/z: 508 1/2[M+2H]⁺.

10 Etapa 8: Síntesis del compuesto 156-8

El compuesto 156-7 (160,00 mg, 0,16 mmol), N,N-dimetilformamida (5,00 ml) y carbonato de cesio (102 mg, 0,32 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se
 15 diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 156-8 (120,00 mg). ESI-MS m/z: 856 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 156-9

El compuesto 156-8 (120,00 mg, 0,14 mmol), diclorometano (2,00 ml) y ácido
 20 clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa para obtener el producto en bruto, el compuesto 156-9 (121,00 mg). ESI-MS m/z:
 25 756 [M+H]⁺.

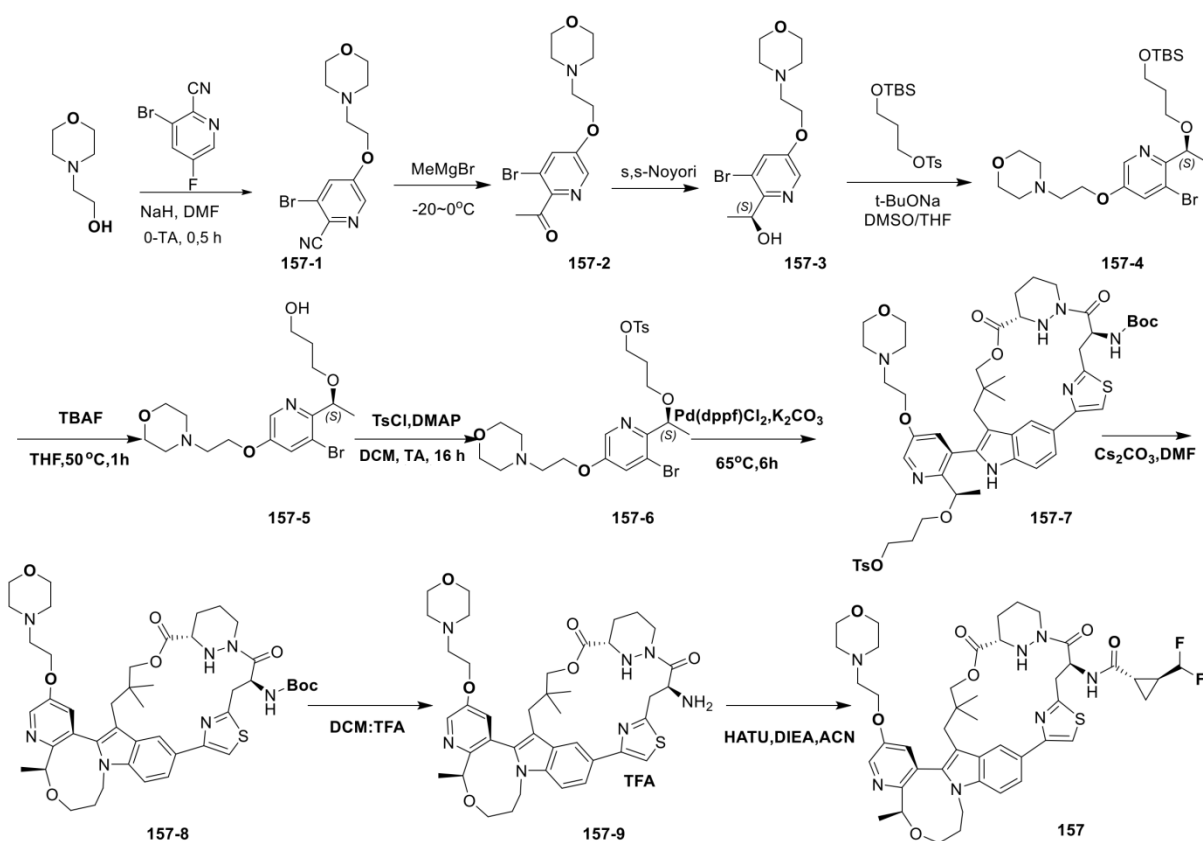
Etapa 10: Síntesis del compuesto 156

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido
 (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (20,00 mg, 0,17 mmol) y acetonitrilo (2,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de
 30 N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (110,19 mg, 0,29 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,70 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante

10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 156-9 (126,00 mg, 0,14 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 156 (40,5 mg). ESI-MS m/z : 874 $[M+H]^+$.

5 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,57 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 4,0 Hz, 0,24H), 5,81 (d, J = 4,1 Hz, 0,5H), 5,69 (t, J = 7,2 Hz, 1,26H), 4,43 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 3H), 4,06 (dd, J = 14,6, 4,5 Hz, 1H), 3,79-3,66 (m, 3H), 3,45 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,81-2,74 (m, 10 1H), 2,49 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 5H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,74 (m, 7H), 1,71 – 1,54 (m, 5H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,44 – 1,24 (m, 3H), 1,22 – 1,08 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 157: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(2-morfolinoetoxi)-5,7-di oxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazoni no[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenacafano-4-il)ciclopropano-1-carbo xamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 157-1

En un matraz de una sola boca de 50 ml se añadieron secuencialmente 2-morfolinoetan-1-ol (2,35 g, 17,91 mmol), N,N-dimetilformamida (20,00 ml) e hidruro de sodio (1,19 g, 29,85 mmol), y la mezcla se agitó aislada durante 15 min. A 0 °C, se añadió gota a gota 3-bromo-5-fluoropicolinonitrilo (3,00 g, 14,93 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se vertió en agua, un sólido precipitó, se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. La torta de filtro se secó para obtener el compuesto objetivo 157-1 (3,06 g). ESI-MS m/z: 312 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 157-2

El compuesto 157-1 (3,06 g, 10,16 mmol) y tetrahidrofurano (31,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a -20 °C y, a continuación, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (9,48 ml, 3,00 mol/l, 28,45 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla se transfirió a 0 °C y se agitó durante 2 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl, se ajustó a pH = 4 con ácido clorhídrico diluido y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se ajustó a pH = 8 con una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 157-2 (3,06 g). ESI-MS m/z: 329 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 157-3

El compuesto 157-2 (2,16 g, 6,56 mmol), trietilamina (22,8 ml, 164,04 mmol) y cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (0,04 g, 0,07 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió gota a gota ácido fórmico (0,63 ml, 16,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó

por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 157-3 (1,76 g). ESI-MS m/z: 331 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 157-4

El compuesto 157-3 (0,8 g, 2,42 mmol), dimetilsulfóxido (10,00 ml), tetrahidrofurano (2,00 ml) y 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil-4-metilbencenosulfonato (2,50 g, 7,25 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió en lotes *tert*-butóxido de sodio (0,58 g, 6,04 mmol) a 0 °C, y la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 157-4 (1,03 g). ESI-MS m/z: 503 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 157-5

El compuesto 157-4 (1,03 g, 1,32 mmol) y tetrahidrofurano (10,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (3,07 ml, 1,00 mol/l, 3,07 mmol) a 0 °C, y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 157-5 (0,56 g). ESI-MS m/z: 389 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 157-6

El compuesto 157-5 (560 mg, 1,44 mmol), diclorometano (6,00 ml) y 4-dimetilaminopiridina (17,58 mg, 0,14 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Y, a continuación, se añadieron en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (548,49 mg, 2,88 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 157-6 (690 mg). ESI-MS m/z: 543 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 157-7

El compuesto 157-6 (400 mg, 0,74 mmol), M3 (510 mg, 0,74 mmol), tolueno

(6,00 ml), 1,4-dioxano (2,00 ml), agua (2,00 ml), carbonato de potasio (254,31 mg, 1,84 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (60,1 mg, 0,07 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. La atmósfera se reemplazó por nitrógeno tres veces, y bajo
 5 protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 157-7 (428,00 mg). ESI-MS m/z: 516 1/2[M+2H]⁺.

10 Etapa 8: Síntesis del compuesto 157-8

El compuesto 157-7 (420,00 mg, 0,41 mmol), N,N-dimetilformamida (5,00 ml) y carbonato de cesio (265 mg, 0,82 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 1 h. La
 15 reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera tres veces, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 157-8 (325,00 mg). ESI-MS m/z: 858 [M+H]⁺.

Etapa 9: Síntesis del compuesto 157-9

El compuesto 157-8 (160,00 mg, 0,19 mmol), diclorometano (2,00 ml) y ácido
 20 clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa para obtener el producto en bruto, el compuesto 157-9 (162,00 mg). ESI-MS m/z:
 25 758 [M+H]⁺.

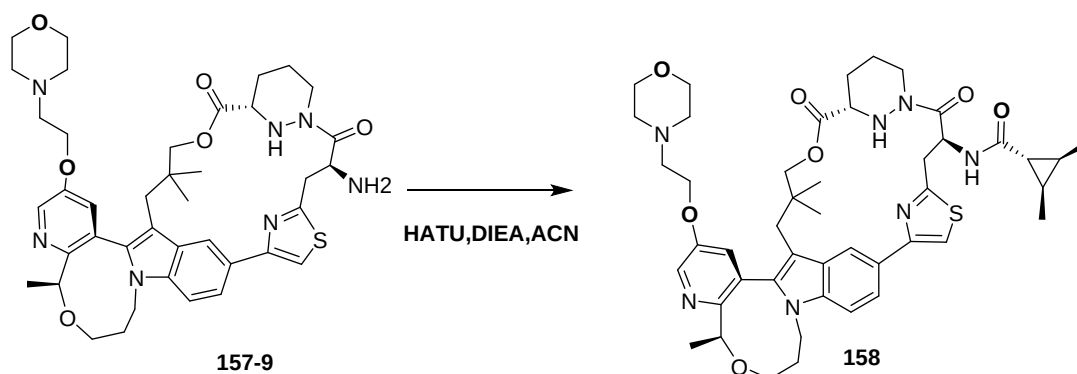
Etapa 10: Síntesis del compuesto 157

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido
 (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (30,36 mg, 0,22 mmol) y acetonitrilo (3,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de
 30 N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (141,45 mg, 0,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,93 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante

10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 157-9 (162,00 mg, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 157 (55,70 mg). ESI-MS m/z: 876 [M+H]⁺.

5 ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,59 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 4,0 Hz, 0,26H), 5,84 (d, J = 4,1 Hz, 0,5H), 5,71 (t, J = 7,7 Hz, 1,24H), 4,45 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 4H), 4,17 (dd, J = 11,9, 4,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,82 – 3,67 (m, 7H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,37 (s, 5H), 2,89 – 2,75 (m, 3H), 2,62 (s, 10 4H), 2,52 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,40 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,25 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,75 (m, 4H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24 – 1,10 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,42 (s, 3H).

Ejemplo 158: Síntesis del compuesto (1R,2R,3S)-2,3-dimetil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(2-morfolinoetoxi)-5,7-dioxo-15 -1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (25,15 mg, 0,22 mmol) y acetonitrilo (3,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (141,45 mg, 0,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,93 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 157-9 (160,00 mg, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por

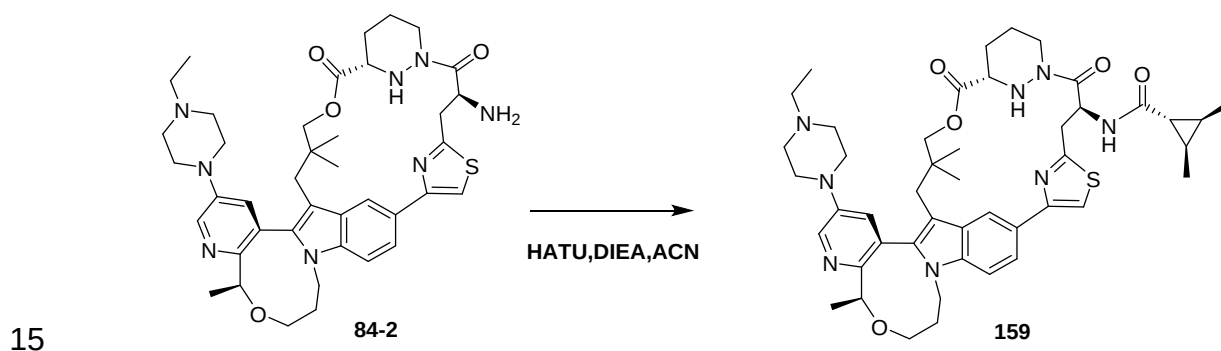
20

25

LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 158 (58,10 mg). ESI-MS m/z : 854 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 4H), 4,17 – 4,00 (m, 2H), 3,79 – 3,67 (m, 7H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 3H), 2,85 – 2,71 (m, 3H), 2,58 (s, 4H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,36 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,97 – 1,75 (m, 3H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 1,47 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 1,41 – 1,26 (m, 3H), 1,18 – 1,09 (m, 7H), 1,00 (s, 3H), 0,39 (s, 3H).

10 Ejemplo 159: Síntesis del compuesto
(1r,2R,3S)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida

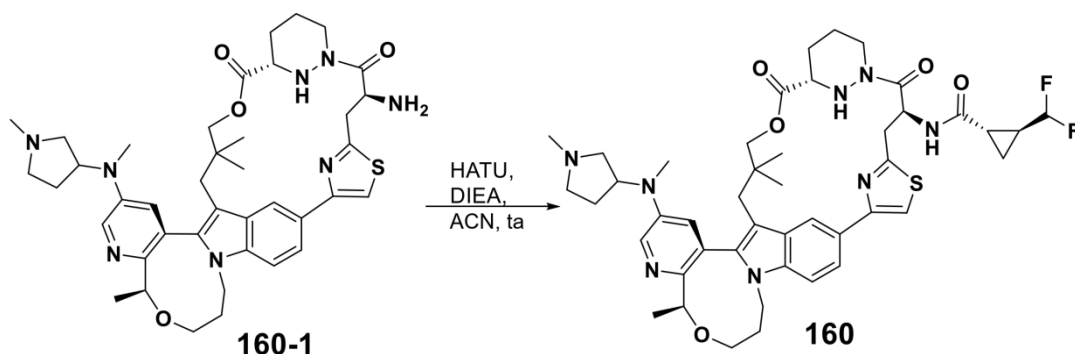


En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (12,35 mg, 0,11 mmol) y acetonitrilo (3,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (68,59 mg, 0,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,45 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 84-2 (70,00 mg, 0,09 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 159 (32,40 mg). ESI-MS m/z : 837 $[M+H]^+$.

25 ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H),

5,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,42-4,44 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 4,14 (dd, $J = 12,3, 5,4$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 14,5, 4,3$ Hz, 1H), 3,81-3,67 (m, 3H), 3,43 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,26-3,23 (m, 2H), 3,19 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 4H), 2,58-2,46 (m, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,42 – 1,36 (m, 3H), 1,18-1,12 (m, 9H), 1,00 (s, 3H), 0,41 (s, 3H).

Ejemplo 160: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

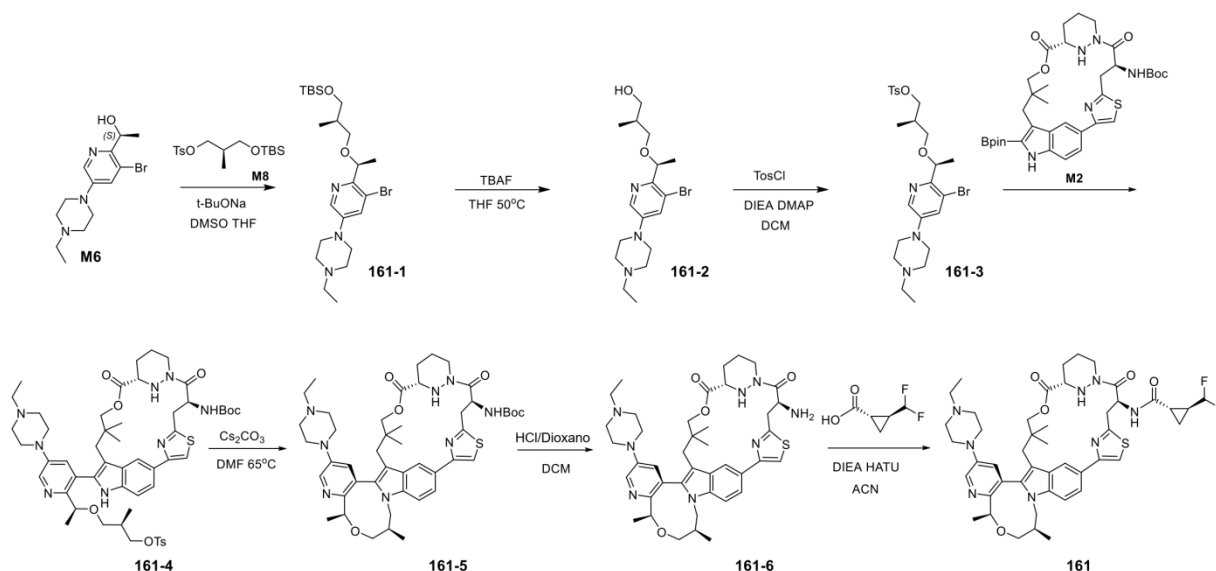


El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (42 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se pesaron y se añadieron HATU (88 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml) y acetonitrilo anhidro (5 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (5 ml) de 160-1 (115 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación (acetonitrilo al 60 %/agua) para obtener el compuesto objetivo 160 (59,0 mg, 44,1 % de rendimiento). ESI-MS m/z : 859,6 $[M+H]^+$.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,99 – 5,65 (m, 2H), 4,86 – 4,71 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,36 (td, $J = 12,1, 3,1$ Hz, 1H), 4,22 (dt, $J = 12,8, 6,0$ Hz, 2H), 4,01 (dd, $J =$

18,8, 8,4 Hz, 3H), 3,86 – 3,71 (m, 4H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 3,32 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,25 – 3,09 (m, 3H), 2,95 (s, 4H), 2,89 (d, J = 9,5 Hz, 6H), 2,69 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,48 – 2,21 (m, 7H), 2,05 – 1,94 (m, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 4H), 1,61 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,30 (dd, J = 18,9, 14,5 Hz, 3H), 1,15 (dt, J = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 0,98 (s, 3H).

Ejemplo 161: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,1⁸R,6³S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,1⁸,10,10-tetrametil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)cicloprop



Etap 1: Síntesis del compuesto 161-1

El intermedio M6 (0,3 g, 0,95 mmol), dimetilsulfóxido (5,00 ml), tetrahydrofurano (1,00 ml) y M8 (1,03 g, 2,86 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió en lotes *tert*-butóxido de sodio (0,23 g, 2,39 mmol) a 0 °C, y la mezcla se transfirió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para la interrupción. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 161-1 (0,16 g). ESI-MS m/z: 500 [M+H]⁺.

Etap 2: Síntesis del compuesto 161-2

El compuesto 161-1 (154 mg, 0,31 mmol) y tetrahydrofurano (3,00 ml) se añadieron

secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (0,46 ml, 1,00 mol/l, 0,46 mmol) a 0 °C, y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 161-2 (119 mg). ESI-MS m/z: 386 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 161-3

El compuesto 161-2 (119 mg, 0,31 mmol), diclorometano (3,00 ml) y 4-dimetilaminopiridina (3,76 mg, 0,03 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 50 ml. A continuación, se añadieron en lotes cloruro de p-toluenosulfonilo (117,44 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,77 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 161-3 (150 mg). ESI-MS m/z: 540 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 161-4

El compuesto 161-3 (150 mg, 0,28 mmol), M2 (192,49 mg, 0,28 mmol), tolueno (3,00 ml), 1,4-dioxano (1,00 ml), agua (1,00 ml), carbonato de potasio (95,89 mg, 0,69 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (22,7 mg, 0,03 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml. La atmósfera se reemplazó por N₂ 3 veces, y bajo protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 3 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 161-4 (256,00 mg). ESI-MS m/z: 514 1/2[M+2H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 161-5

El compuesto 161-4 (260,00 mg, 0,25 mmol), N,N-dimetilformamida (5,00 ml) y carbonato de cesio (165 mg, 0,51 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 10 ml, y la reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera tres veces, se

concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 161-5 (200,00 mg). ESI-MS m/z: 855 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 161-6

El compuesto 161-5 (200,00 mg, 0,23 mmol), diclorometano (2,00 ml) y ácido
 5 clorhídrico (solución 4 M en dioxano) (2,00 ml) se añadieron secuencialmente en un
 matraz de una sola boca de 10 ml, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
 1 h. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la mezcla se
 concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente
 etapa para obtener el producto en bruto, el compuesto 161-6 (172,00 mg). ESI-MS m/z:
 10 755 [M+H]⁺.

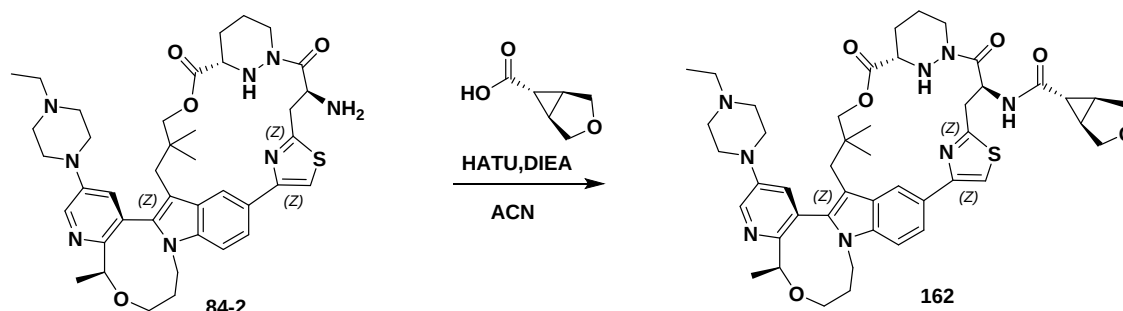
Etapa 7: Síntesis del compuesto 161

En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido
 (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (37,21 mg, 0,27 mmol) y acetonitrilo
 (3,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de
 15 N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (173,45 mg, 0,46 mmol) y
 N,N-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,14 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante
 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 161-6 (172,00 mg, 0,23 mmol), y la mezcla
 se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por
 LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener
 20 el compuesto objetivo 161 (68,00 mg). ESI-MS m/z: 873 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6,
 1,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,92 (d, J =
 4,0 Hz, 0,2H), 5,81 (d, J = 4,0 Hz, 0,5H), 5,69 (t, J = 7,8 Hz, 1,3H), 4,83 (d, J = 12,3 Hz,
 1H), 4,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 3,93 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, J
 25 = 14,3, 5,0 Hz, 1H), 3,75 (c, J = 10,0 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,38-3,35 (m,
 6H), 3,26 (c, J = 10,0 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,66 (s,
 4H), 2,58 – 2,45 (m, 4H), 2,23 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,11 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m,
 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,60 (dt, J = 12,6, 9,1 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 15,0 Hz, 3H), 1,22 –
 1,08 (m, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,40 (s, 3H).

30 Ejemplo 162: Síntesis del compuesto
 (3R,4r,5S)-N-((¹⁵S,⁶³S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,

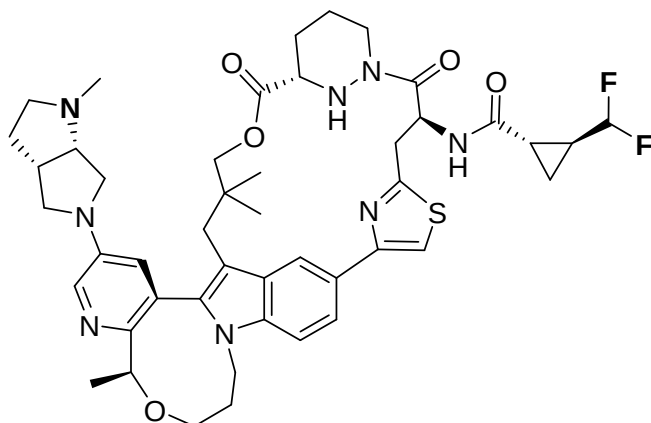
6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenocafano-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



5 El compuesto ácido (1R,5S,6R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (9,02 mg, 0,07 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,00 ml). Se añadieron secuencialmente DIEA (0,10 ml, 0,59 mmol) y HATU (33,50 mg, 0,09 mmol) en un baño de hielo-agua. Después de la reacción en el baño de hielo-agua durante 10 min, se añadió una solución del compuesto 84-2 (50,00 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml) y DIEA
10 (0,10 ml, 0,59 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por separación preparativa para obtener el compuesto 162 (21,00 mg, 41,13 %). ESI-MS m/z: 851,58, [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,19 (m, 2H), 4,15 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,9, 4,7 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 11,1, 8,6 Hz, 2H), 3,70 – 3,55 (m, 5H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (s, 4H), 3,19 – 3,09 (m, 2H), 3,00 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,47 – 2,24 (m, 5H), 2,11 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,98 (ddd, J = 11,1, 10,1, 5,2 Hz, 2H), 1,92 – 1,88 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,66 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,32 (s, 3H).
20

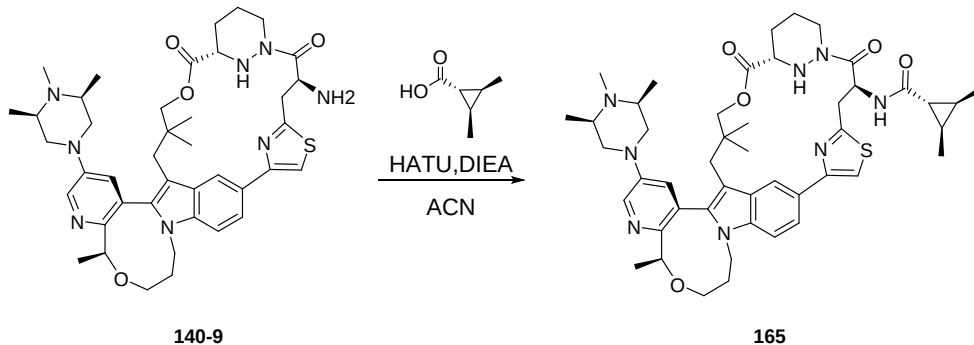
Ejemplo 163: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-((3aS,6aS)-1-metilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloudenocafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida
25



ESI-MS m/z: 871,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,16 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 12,3, 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,89 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84 (td, J = 57,6, 3,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,35 (td, J = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J = 17,8, 9,3, 4,3 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 14,4, 4,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,49 – 3,24 (m, 5H), 3,22 – 3,11 (m, 3H), 3,03 (dd, J = 21,2, 13,9 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 12,8, 10,2 Hz, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 4H), 2,29 – 2,18 (m, 3H), 1,97 (dd, J = 32,6, 16,2 Hz, 3H), 1,86 – 1,79 (m, 3H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 3H), 1,17 – 1,12 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 0,42 (d, J = 2,1 Hz, 3H).

Ejemplo 165: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-2,3-dimetil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

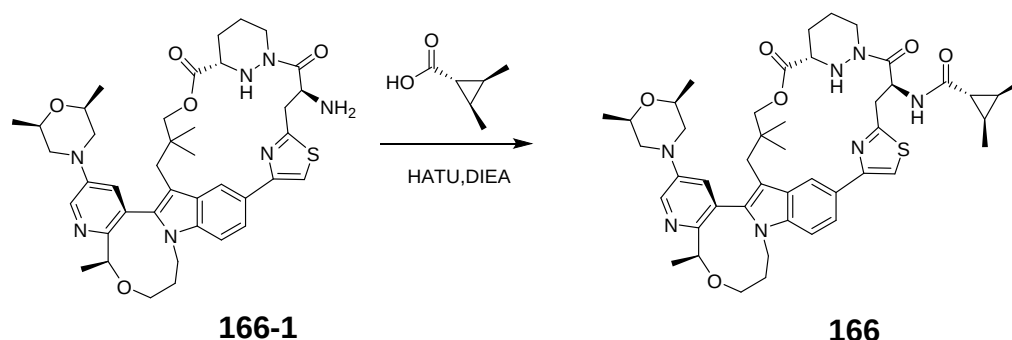


En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido

REL-(1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (18,15 mg, 0,16 mmol) y acetonitrilo (2,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (60,46 mg, 0,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,06 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 140-9 (80,00 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 165 (33,5 mg). ESI-MS m/z: 851,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 3H), 3,52 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 12,4, 2,9 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 15,0, 8,6 Hz, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 3H), 2,47 – 2,37 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (dd, J = 17,3, 9,9 Hz, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 1,21 – 1,13 (m, 10H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 0,40 (s, 3H).

Ejemplo 166: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1²-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino [5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida

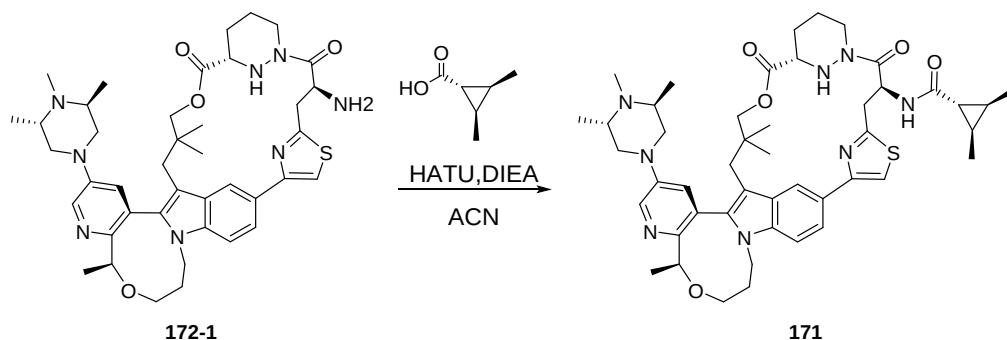


En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido (1r,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (32,31 mg, 0,28 mmol) y acetonitrilo (5,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de

N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (143,50 mg, 0,38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 166-1 (140,00 mg, 0,19 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep. para obtener el compuesto objetivo 166 (60,9 mg). ESI-MS m/z: 838,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01 – 6,98 (m, 1H), 6,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 1H), 4,27 (td, J = 12,0, 3,3 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 5H), 3,43 (dd, J = 10,2, 1,9 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,24 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 15,1, 8,5 Hz, 1H), 2,60 (td, J = 12,9, 2,9 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 22,0, 10,5 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,55 – 1,48 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 – 1,33 (m, 2H), 1,19 – 1,18 (m, 7H), 1,09 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,34 (s, 3H).

Ejemplo 171: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-2,3-dimetil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-15,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-((3S,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

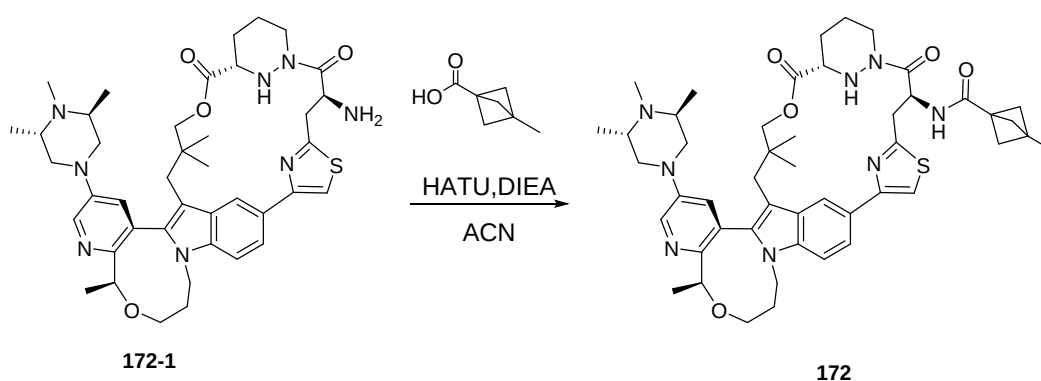


En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (21,62 mg, 0,19 mmol) y acetonitrilo (3,00 ml). A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (78,56 mg, 0,21 mmol) y

N,N-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,72 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 172-1 (100,00 mg, 0,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por cromatografía preparativa de capa fina para obtener el compuesto objetivo 171 (90,0 mg). ESI-MS m/z: 426,4 [M+2H]²⁺/2.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,89 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,33 (td, J = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 2H), 4,00 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,85 – 3,73 (m, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 3,44 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 3,21 (d, J = 14,5 Hz), 3,14 – 3,07 (m, 3H), 2,68 (td, J = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 3H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,42 (s, 3H).

Ejemplo 172: Síntesis del compuesto 3-metil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1²-((3S,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



En un matraz de una sola boca de 10 ml se añadieron secuencialmente ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (6,77 mg, 0,05 mmol) y acetonitrilo (1,00 ml).

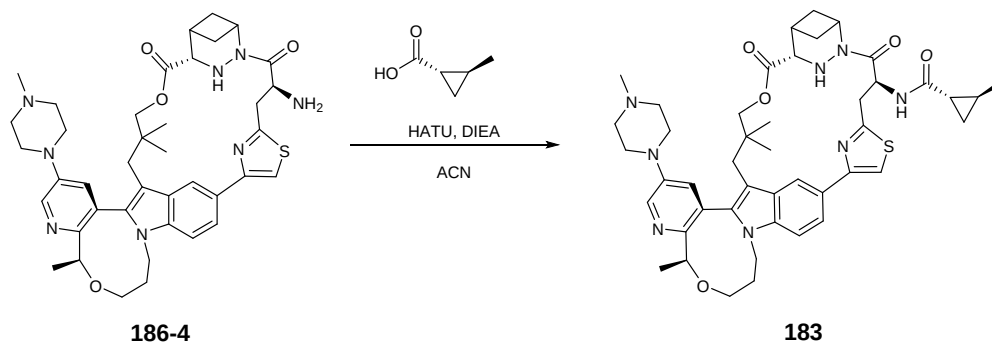
A 0 °C, se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio (20,42 mg, 0,05 mmol) y

N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Finalmente, se añadió el compuesto 172-1 (27,00 mg, 0,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción estaba completa, según se controló por LC-MS, y la solución de reacción se purificó directamente por HPLC prep.

5 para obtener el compuesto objetivo 172 (12,0 mg). ESI-MS m/z: 863,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 12,0, 4,3 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,05 – 3,95 (m, 2H), 3,87 – 3,74 (m, 3H), 3,46 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 10 3,35 – 3,26 (m, 2H), 3,20 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 15,0, 8,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 4H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,46 – 2,19 (m, 6H), 2,03 – 1,90 (m, 4H), 1,96 (s, 6H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,37 – 1,27 (m, 7H), 1,22 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,42 (s, 3H).

Ejemplo 183: Síntesis del compuesto (1S,2S)-2-metil-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹-dihidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-6²,6³-diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indol a-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxa mida

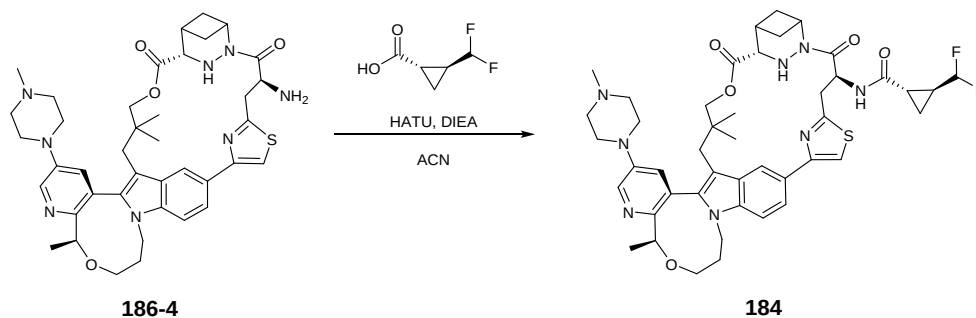


El compuesto ácido (1S,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (3,52 mg, 20 0,04 mmol) se disolvió en ACN (1,00 ml), la temperatura se redujo a 0 °C. A continuación, se añadieron DIEA (0,03 ml, 0,16 mmol) y HATU (20,61 mg, 0,05 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió el compuesto 186-4 (20,00 mg, 0,03 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la purificación por 25 cromatografía preparativa produjo el compuesto objetivo 183 (13,8 mg). ESI-MS m/z: 821,38 [M+H]⁺.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 7,5, 2,3 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,50 (c, J = 5,0 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 12,8, 5,2 Hz, 2H), 3,68-3,52 (m, 3H), 3,26 (s, 5H), 3,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 20,1 Hz, 7H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 1,64 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (d, J = 1,8 Hz, 4H), 0,93 (s, 3H), 0,30 (s, 3H).

Ejemplo 184: Síntesis del compuesto

10 (1S,2S)-2-(difluorometil)-N-((1 ^{5} S,6 ^{4} S,4S,Z)-1 ^{5} ,10,10-trimetil-1 ^{2} -(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxa-1 ^{8} ,1 ^{9} -dihidro-1 ^{5} H,1 ^{7} H-8-oxa-6 ^{2} ,6 ^{3} -diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



15 El compuesto ácido (1S,2S)-2-(difluorometil)ciclopropano-1-carboxílico (7,19 mg, 0,05 mmol) se disolvió en ACN (4,00 ml), la temperatura se redujo a 0 °C. A continuación, se añadieron DIEA (0,04 ml, 0,24 mmol) y HATU (30,87 mg, 0,08 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió el compuesto 186-4 (30,00 mg, 0,04 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 0,5 h. Después de

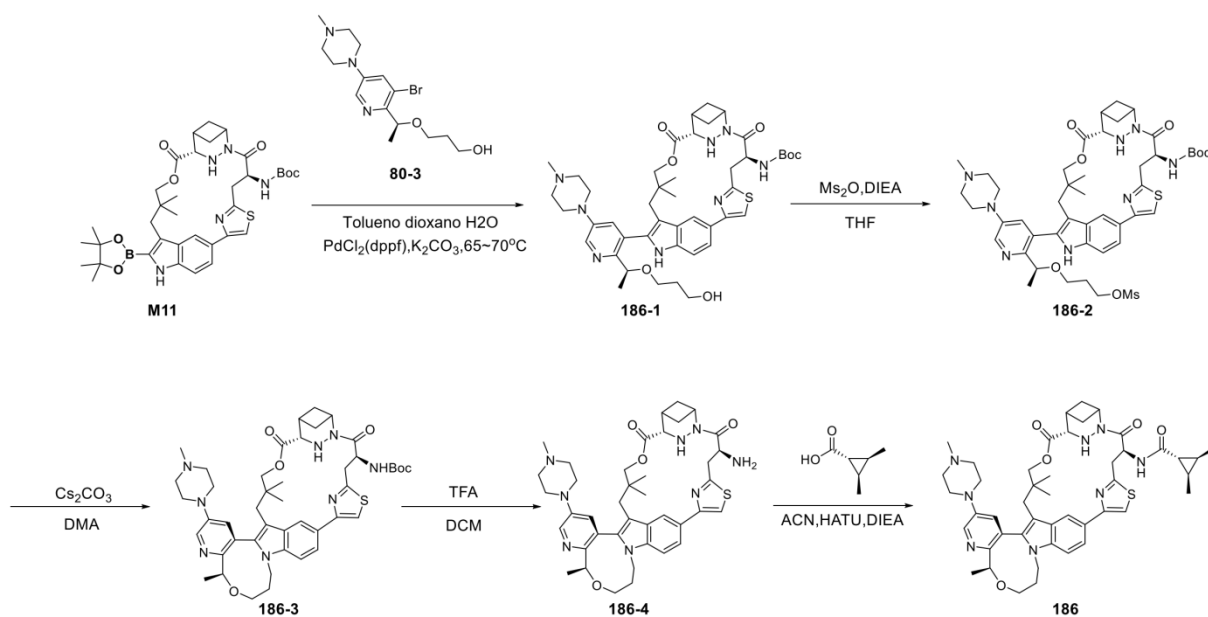
20 que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió directamente a 30 ml de agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo con DCM (20 ml x 3), se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del producto objetivo. El producto en bruto se separó

25 por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3 a 90:10) para obtener el compuesto objetivo 184 (27,3 mg). ESI-MS m/z : 853,45, $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,48-8,39 (m, 2H), 7,82 (s,

1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,98-5,94 (m, 1H), 5,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,15 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 13,0, 5,3 Hz, 2H), 3,69-3,54 (m, 4H), 3,25 (s, 5H), 3,14 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,45 (t, J = 5,3 Hz, 5H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,09 (c, J = 5,9, 5,4 Hz, 1H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,65 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (dt, J = 16,3, 5,7 Hz, 4H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo 186: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-2,3-dimetil-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-di oxo-1⁸,1⁹-dihidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-6²,6³-diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 186-1

El compuesto 80-3 (42,67 mg, 0,12 mmol), M11 (80,00 mg, 0,11 mmol), PdCl₂(dppf) (8,34 mg, 0,01 mmol) y K₂CO₃ (47,02 mg, 0,34 mmol) se añadieron a tolueno (4,50 ml), 1,4-dioxano (1,00 ml) y agua (1,00 ml). A continuación, bajo protección con N₂, la reacción se realizó a 70 °C durante 3 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron 30 ml de agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 30 ml de DCM, se lavó dos veces con 30 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, y las fases orgánicas

combinadas se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 186-1 (95,00 mg, sólido de color blanco). ESI-MS m/z : 858,22 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 186-2

5 186-1 (95,00 mg, 0,11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,33 mmol) y THF (3,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de tres bocas de 100 ml. En condiciones de protección con nitrógeno y baño de hielo-agua, se añadió lentamente anhídrido metanosulfónico (25,08 mg, 0,14 mmol) y, a continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió
10 lentamente a 20,00 ml de agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 50 ml de DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para obtener el compuesto 186-2 (100,00 mg, sólido de color
15 amarillo claro). ESI-MS m/z : 936,21 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 186-3

El compuesto 186-2 (100,00 mg, 0,11 mmol) y Cs_2CO_3 (104,49 mg, 0,32 mmol) se añadieron a DMA (10,00 ml). A continuación, bajo protección con N_2 , la reacción se realizó a 65 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de
20 reacción se le añadieron 50 ml de agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 40 ml de DCM, se lavó cuatro veces con 30 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, y las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto objetivo 186-3 (65,00 mg, sólido de color amarillo
25 claro). ESI-MS m/z : 840,22 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 186-4

El compuesto 186-3 (65,00 mg, 0,08 mmol) se añadió a DCM (3,00 ml). A continuación, en condiciones de protección con N_2 y baño de hielo-agua, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (1,50 ml), y la mezcla se calentó a temperatura
30 ambiente y se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se concentró para obtener un producto en bruto. A la solución de

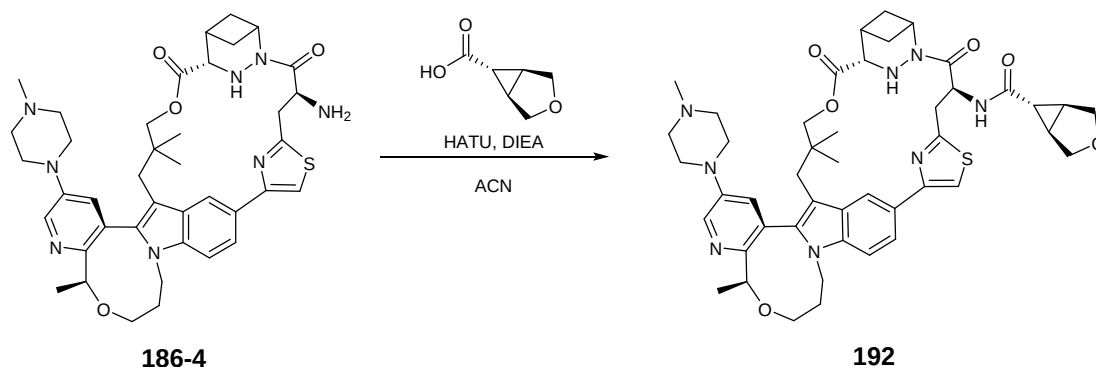
reacción se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8-9, a continuación se extrajo tres veces con 15 ml de DCM, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener el producto objetivo 186-4 (50,00 mg, sólido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 739,25 [M+H]⁺.

Etapas 5: Síntesis del compuesto 186

El compuesto ácido REL-(1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (10,00 mg, 0,09 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,00 ml), la temperatura se redujo a 0 °C. A continuación, se añadieron DIEA (0,07 ml, 0,41 mmol) y HATU (51,48 mg, 0,14 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió el compuesto 186-4 (50,00 mg, 0,07 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la purificación por cromatografía preparativa produjo el compuesto objetivo 186 (26,90 mg). ESI-MS m/z: 835,38 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45-8,38 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,73 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,15 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,68-3,53 (m, 3H), 3,29-3,23 (m, 5H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,00 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 8H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,63 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11-1,06 (m, 7H), 0,93 (s, 3H), 0,31 (s, 3H).

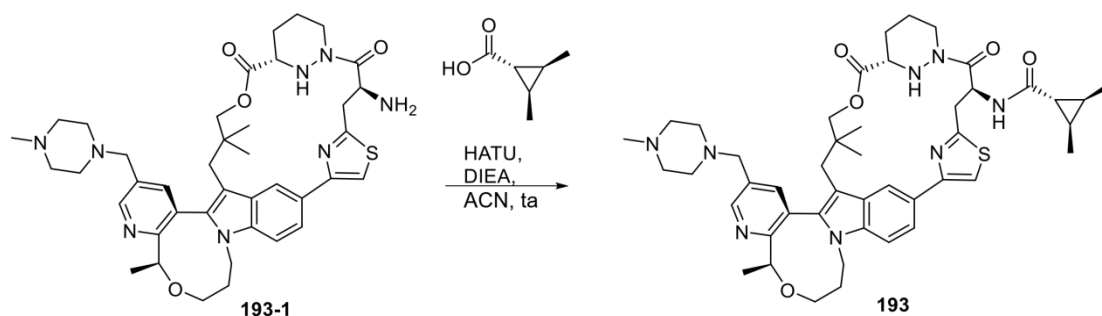
Ejemplo 192: Síntesis del compuesto (1R,5S,6r)-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹-dihidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-6²,6³-diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida



El compuesto ácido (1R,5S,6r)-rel-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (7,89 mg, 0,06 mmol) se disolvió en ACN (4,00 ml), la temperatura se redujo a 0 °C. A continuación, se añadieron DIEA (0,05 ml, 0,28 mmol) y HATU (36,05 mg, 0,09 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió el compuesto 186-4 (35,00 mg, 0,05 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió directamente a 30 ml de agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 20 ml de DCM, se lavó dos veces con 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del producto objetivo. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3 a 90:10) para obtener el compuesto objetivo 192 (36,8 mg). ESI-MS m/z: 849,36, [M+H]⁺.

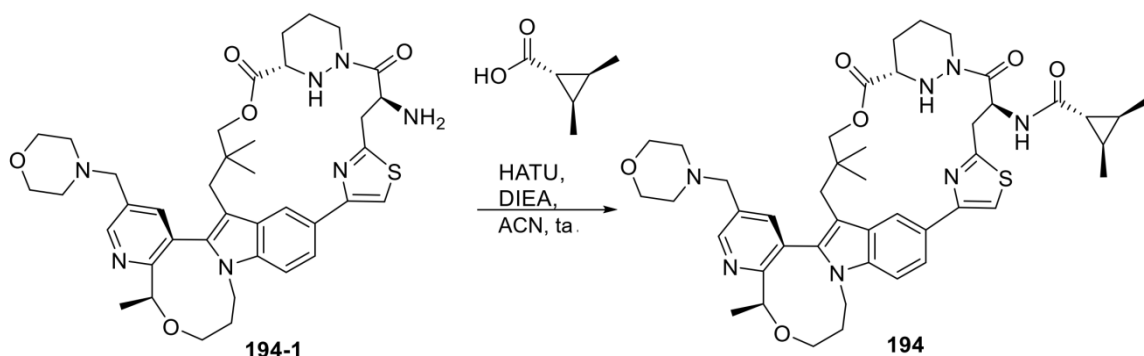
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,94 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,49 (c, J = 5,0 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 2H), 3,69-3,52 (m, 11H), 3,17-3,10 (m, 7H), 3,00 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,42 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 2,15 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,66 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo 193: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-2,3-dimetil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



El compuesto ácido REL-(1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (33,9 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron HATU (112,9 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml) y acetonitrilo anhidro (2 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió una solución en acetonitrilo (2 ml) de 193-1 (110 mg, sintetizado a partir del intermedio M12 con referencia al procedimiento sintético del compuesto 186), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación para obtener el compuesto objetivo 193 (71,1 mg). ESI-MS m/z : 837,44 $[M+H]^+$.

Ejemplo 194: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-2,3-dimetil-N-((1⁵S,6³S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(morfolinometil)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida

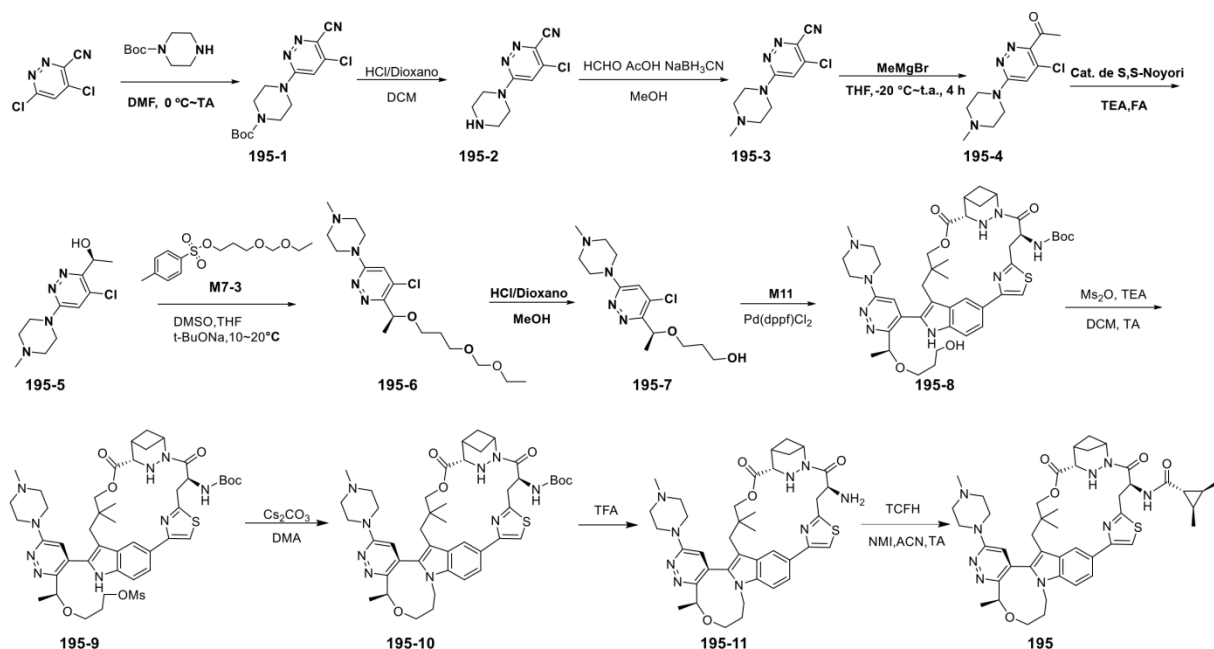


El compuesto ácido REL-(1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (30 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron HATU (65 mg), N,N-diisopropiletilamina (120 μ l) y acetonitrilo anhidro (10 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (5 ml) de 194-1 (100 mg) con DIEA a temperatura ambiente, y la

reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación para obtener el compuesto objetivo 194 (36,2 mg). ESI-MS m/z : 824,2 $[M+H]^+$.

5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (dd, $J = 34,9$, 1,6 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 3H), 6,32 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,82 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,81 – 3,50 (m, 11H), 3,45 – 3,24 (m, 3H), 3,15 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 14,9$, 8,6 Hz, 1H), 2,60 (td, $J = 12,9$, 2,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 5H), 2,30 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 2,21 – 2,12 (m, 1H),
10 1,92 (dd, $J = 22,8$, 8,4 Hz, 3H), 1,75 (dd, $J = 9,1$, 3,9 Hz, 2H), 1,54 (ddd, $J = 13,4$, 12,1, 7,4 Hz, 6H), 1,49 – 1,34 (m, 6H), 1,30 (s, 1H), 1,24 – 1,21 (m, 2H), 1,08 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,05 (dd, $J = 6,1$, 2,6 Hz, 1H), 1,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H), 0,84 – 0,76 (m, 2H), 0,27 (s, 3H).

Ejemplo 195: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-2,3-dimetil-N-((1 ^{5} S,6 ^{4} S,4S,Z)-1 ^{5} ,10,10-trimetil-1 ^{2} -(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1 ^{8} ,1 ^{9} -dihidro-1 ^{5} H,1 ^{7} H-8-oxa-6 ^{2} ,6 ^{3} -diaz-1(13,15)-piridazino[4',3':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)ciclopropano-1-carboxamida



20 Etapa 1: Síntesis del compuesto 195-1

El compuesto 4,6-dicloropiridazin-3-carbonitrilo (5 g, 28,74 mmol) se disolvió en

DMF (100 ml), la temperatura se redujo a 0 °C, se añadieron 1-Boc-piperazina (5,35 g, 28,74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,34 g, 57,48 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se continuó a 0 °C. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo dos veces con EA, se lavó dos veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó de forma rotatoria y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 195-1 (2,15 g) (el compuesto menos polar era el producto, el más polar era el isómero, separado por columna). ESI-MS m/z: 324,31 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: Síntesis del compuesto 195-2

El compuesto 195-1 (2,05 g, 6,33 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 15 ml). Después de que se completara la adición, la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, según se controló, se evaporó de forma rotatoria directamente a sequedad para obtener el compuesto 195-2 (1,42 g). ESI-MS m/z: 224,16 [M+H]⁺.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 195-3

El compuesto 195-2 (1,42 g, 6,35 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió trietilamina (2,65 ml, 19,05 mmol) para liberar el compuesto. A continuación, se añadieron una solución acuosa al 37 % de formaldehído (5,15 g, 37 %, 63,49 mmol) y ácido acético (1,82 ml, 31,74 mmol), y finalmente se añadió NaBH₃CN/cianoborohidruro de sodio (1,20 g, 19,05 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo dos veces con DCM y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 195-3 (1,25 g). ESI-MS m/z: 238,18 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 195-4

El compuesto 195-3 (1,25 g, 3,49 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Bajo protección con N₂, la temperatura se redujo a -20 °C y se añadió lentamente gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,49 ml, 3,00 mol/l, 10,48 mmol). Después de que se completase la adición y la reacción se completase a temperatura ambiente, la solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido enfriado con hielo a pH = 3-4, se agitó

durante diez min, el intermedio imina se convirtió completamente en la cetona, se ajustó a pH = 9 con una solución saturada de carbonato de sodio, se extrajo dos veces con EA, se secó, se filtró, se evaporó de forma rotatoria y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 195-4 (0,45 g). ESI-MS m/z: 255,19 [M+H]⁺.

5 Etapa 5: Síntesis del compuesto 195-5

El compuesto 195-4 (0,45 g, 1,75 mmol) se disolvió en trietilamina (6 ml), se añadieron cloruro de (S,S)-N-(p-toluenosulfonil)-1,2-difeniletano-1,2-diamina(p-cimeno)rutenio (II) (44 mg, 0,07 mmol) y FA/ácido fórmico (0,32 g, 7 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de que se completase la reacción, se mezcló directamente con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 195-5 (0,26 g). ESI-MS m/z: 257,31 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 195-6

El compuesto 195-5 (260 mg, 1,01 mmol) y el compuesto M7-3 (584 mg, 2,03 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió *terc*-butóxido de sodio (195 mg, 2,03 mmol) y, a continuación, la mezcla se devolvió a la temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de que se completase la reacción, la temperatura se redujo a 0 °C, se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo dos veces con EA, se lavó tres veces con salmuera saturada, se secó, se filtró y se evaporó de forma rotatoria. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa para obtener el compuesto 195-6 (377 mg). ESI-MS *m/z*: 373,39 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 195-7

El compuesto 195-6 (300 mg, 0,61 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), se añadió
25 ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (3 ml), y la reacción se realizó a temperatura
ambiente durante 10 min. Después de que se completase la reacción, la solución de
reacción se enfrió a 0 °C, el compuesto se liberó usando una solución saturada de
bicarbonato de sodio, se extrajo con EA, se lavó una vez con salmuera saturada y se
purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 195-7 (121 mg).
30 ESI-MS m/z: 315,35 [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 195-8

El compuesto 195-7 (95 mg, 0,3 mmol), M11 (214 mg, 0,3 mmol), CataCXium A Pd G3 (22 mg, 0,03 mmol) y fosfato de potasio (193 mg, 0,91 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,30 ml). Después del reemplazo de nitrógeno, la reacción se realizó a 80 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, la muestra se
5 mezcló directamente con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 195-8 (195 mg). ESI-MS m/z: 858,53 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 195-9

El compuesto 195-8 (195 mg, 0,23 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (149 mg, 1,15 mmol), y finalmente se añadió anhídrido
10 metanosulfónico (80 mg, 0,46 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se realizó a temperatura ambiente. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se diluyó con EA y agua, se extrajo una vez con EA, se lavó con salmuera saturada, se secó, se filtró y se evaporó de forma rotatoria para obtener el compuesto 195-9 (226 mg). ESI-MS m/z: 936,50 [M+H]⁺.

15 Etapas 10: Síntesis del compuesto 195-10

El compuesto 195-9 (226 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DMA/N,N-dimetilacetamida (3 ml) y se añadió carbonato de cesio (234 mg, 0,72 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se realizó a 60 °C durante 2 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se diluyó con EA y agua, se extrajo una
20 vez con EA, se lavó tres veces con salmuera saturada y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto 195-10 (130 mg). ESI-MS m/z: 840,52 [M+H]⁺.

Etapas 11: Síntesis del compuesto 195-11

El compuesto 195-10 (130 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DCM/diclorometano (2 ml), se añadió TFA/ácido trifluoroacético (1 ml), y la reacción se realizó a temperatura
25 ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, la solución de reacción se evaporó de forma rotatoria, se disolvió en EA y agua, el compuesto se liberó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo dos veces con EA, se lavó una vez con salmuera saturada, se secó, se filtró y se evaporó de forma rotatoria para obtener el compuesto 195-11 (100 mg), que se usó directamente en la siguiente
30 etapa. ESI-MS m/z: 740,46 [M+H]⁺.

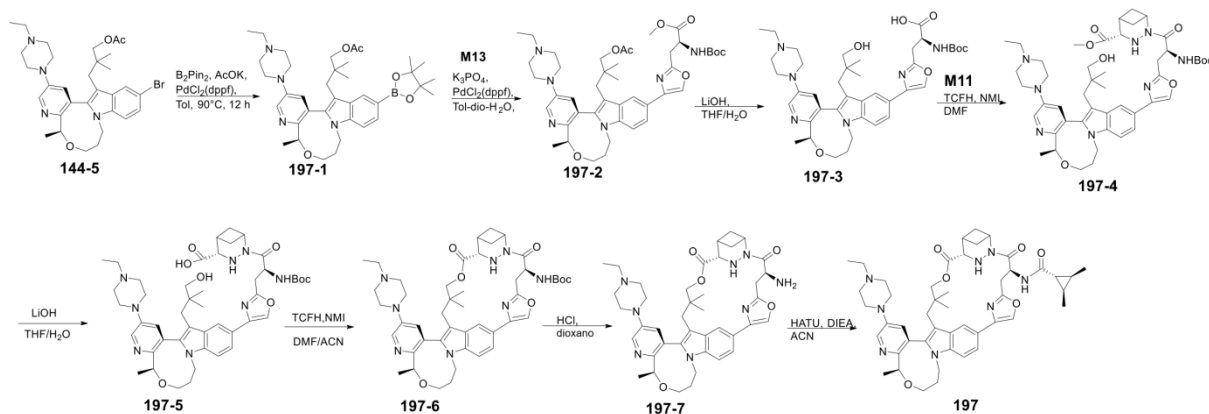
Etapas 12: Síntesis del compuesto 195

El compuesto 195-11 (100 mg, 0,14 mmol) y ácido REL-(1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (23,14 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (4 ml), se añadió N-metilimidazol (55,46 mg, 0,68 mmol) y finalmente se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (56,87 mg, 0,20 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo dos veces con EA, se lavó dos veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó de forma rotatoria y se purificó por preparación para obtener el compuesto 195 (71,3 mg).

ESI-MS m/z: 836,52 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42-8,44 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,91 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 4,73 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,27 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,69-3,60 (m, 6H), 3,56 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,00 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 5H), 2,37-2,32 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,26-1,23 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,32 (s, 3H).

Ejemplo 197: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹-dihidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-6²,6³-diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-oxazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 197-1

El compuesto 144-5 (500 mg), B_2Pin_2 (320 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (104 mg) y acetato de potasio (246 mg) se pesaron y se añadieron respectivamente en un matraz de tres bocas de 100 ml, se añadió tolueno (20 ml), la atmósfera se reemplazó por N_2 3 veces, la mezcla se calentó a 90 °C y se hizo reaccionar durante 8 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el compuesto objetivo 197-1 (525 mg, 97,3 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 645,4 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 197-2

El compuesto 197-1 (410 mg), M13 (630 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (70 mg) y fosfato de potasio (405 mg) se pesaron y se añadieron respectivamente en un matraz de dos bocas de 100 ml, se añadieron tolueno (10 ml), 1,4-dioxano (3 ml) y agua (3 ml), la atmósfera se reemplazó por N_2 3 veces, y la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 24 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua, se extrajeron, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el compuesto objetivo 197-2 (318 mg, 63,6 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 787,4 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Síntesis del compuesto 197-3

El intermedio 197-2 (318 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 100 ml, se pesaron y se añadieron hidróxido de litio (24 mg), THF (10 ml), y agua (2,5 ml), y la reacción se realizó a 25 °C durante 12 h. Después de que se completase la reacción, se diluyó con salmuera saturada (20 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto objetivo 197-3 (323 mg, 110 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 731,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 197-4

El intermedio 197-3 (323 mg) y M11 (143 mg) se añadieron en un matraz de una

sola boca de 50 ml, se añadió DMF anhidra (15 ml); bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadieron NMI (208 µl) y TCFH (161 mg), y la reacción se realizó a 0 °C durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se diluyó con agua (150 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 9:1) para obtener el compuesto objetivo 197-4 (239 mg, 62,4 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 870,2 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis del compuesto 197-5

El intermedio 197-4 (239 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se pesaron y se añadieron hidróxido de litio (16,5 mg), THF (10 ml) y agua (2,5 ml), y la reacción se realizó a 0 °C durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se ajustó a neutra con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo 197-5 (227 mg, 97 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 854,5 [M+H]⁺.

Etapa 6: Síntesis del compuesto 197-6

En un matraz de una sola boca de 50 ml se añadieron NMI (230 µl) y ACN anhidro (20 ml), bajo protección con nitrógeno, la temperatura se redujo a 0 °C, se añadió TCFH (300 mg), y la mezcla se transfirió a 25 °C y se hizo reaccionar durante 15 min; se añadió gota a gota una solución del intermedio 197-5 (227 mg) en 5 ml de DMF anhidra, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h; una vez completada la reacción, se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo 197-6 (529 mg, >100 % de rendimiento, que contenía DMF). ESI-MS m/z: 837,2 [M+H]⁺.

Etapa 7: Síntesis del compuesto 197-7

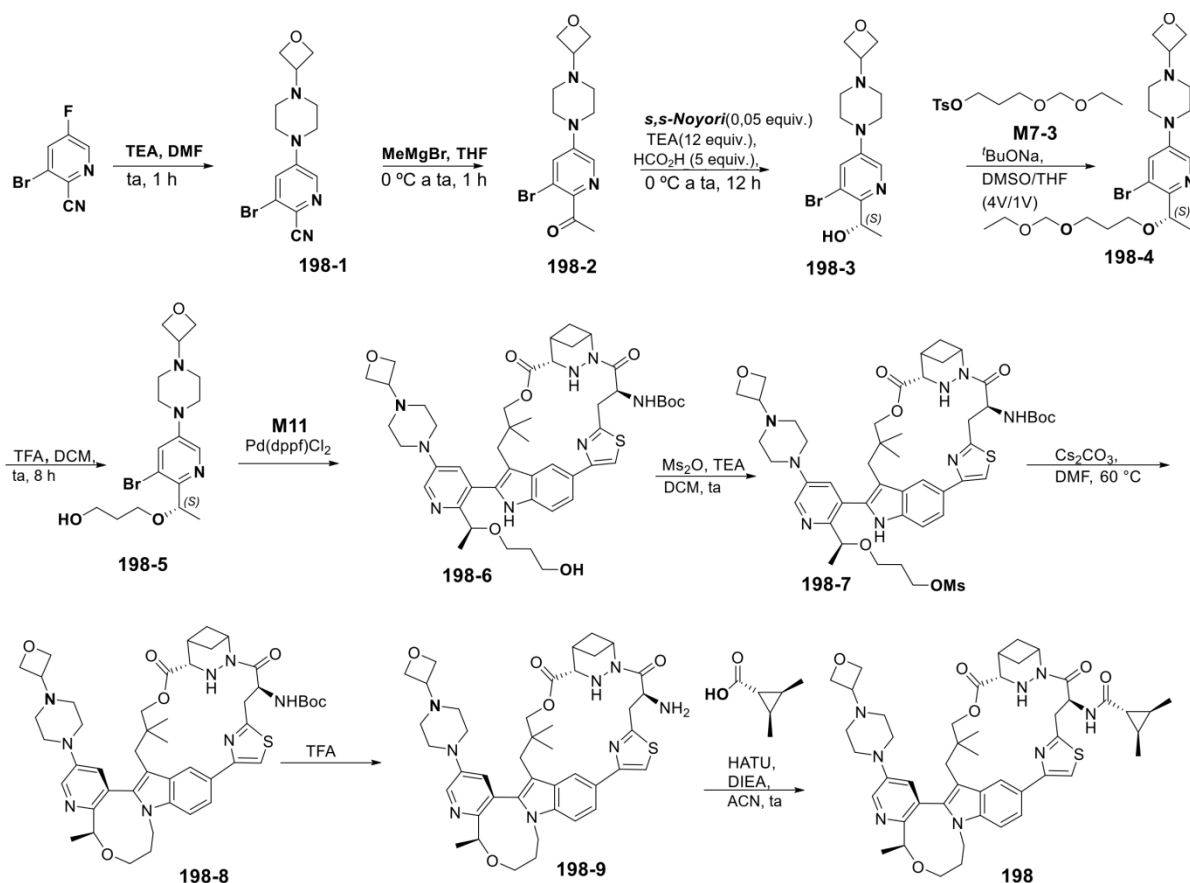
El intermedio 197-6 (529 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadieron DCM anhidro y cloruro de hidrógeno en una solución de dioxano (4 N) (10 ml cada vez), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente a presión reducida para obtener la sal clorhidrato del compuesto objetivo 197-7 (282 mg, 120 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 737,1 [M+H]⁺.

Etapa 8: Síntesis del compuesto 197

En un matraz de una sola boca de 100 ml se añadió ácido REL-(1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (66 mg), se pesaron y se añadieron HATU (175 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,31 ml) y acetonitrilo anhidro (25 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (10 ml) de 197-7 (282 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por TLC preparativa (diclorometano/amoniaco 7 M en metanol = 13:1) para obtener el compuesto objetivo 197 (71 mg, 22,3 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 833,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,41 – 8,38 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 2H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 3,48 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,27-3,23 (m, 4H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 3H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 5H), 2,42 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,33 – 2,29 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,08 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,61 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,16-1,13 (m, 2H), 1,10 – 1,06 (m, 3H), 1,06-1,04 (m, 3H), 1,03-1,00 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,31 (s, 3H).

Ejemplo 198: Síntesis del compuesto (1r,2R,3S)-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1²-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dioxo-1⁸,1⁹-dihidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-6²,6³-diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxamida



Etapa 1: Síntesis del compuesto 198-1

El compuesto 5-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (3,0 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 100 ml, se añadió DMF anhidra (20 ml), se añadieron TEA (8 ml) y 1-(oxetan-3-il)piperazina (2,33 g), respectivamente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se añadió agua (200 ml) para la precipitación, se agitó durante 0,5 h, se filtró por succión para obtener una torta de filtro y se secó para obtener el compuesto objetivo 198-1 (4,65 g, 96,8 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 322,2 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis del compuesto 198-2

El intermedio 198-1 (2,65 g) y THF anhidro (50 ml) se añadieron en un matraz de tres bocas de 250 ml, la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota MeMgBr (3 M en THF, 10 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche; la reacción se completó, se añadieron 50 ml de EA para la extracción, la fase

orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo dos veces con EA (30 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el compuesto objetivo 198-2 (2,82 g). ESI-MS m/z: 340,4 [M+H]⁺.

5 Etapa 3: Síntesis del compuesto 198-3

El intermedio 198-2 (2,82 g) se añadió en un matraz de dos bocas de 50 ml, se añadieron TEA (14 ml) y catalizador de s,s-Noyori (0,26 g), la temperatura se redujo a 0 °C bajo protección con N₂, se añadió lentamente gota a gota ácido fórmico (1,6 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), la mezcla se extrajo, la fase orgánica se recogió, la fase acuosa se extrajo además dos veces con acetato de etilo (25 ml), las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el compuesto objetivo 198-3 (2,75 g, 97 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 342,1 [M+H]⁺.

15 Etapa 4: Síntesis del compuesto 198-4

En el matraz de reacción se añadieron 198-3 (2,56 g), M7-3 (5,4 g) y DMSO/THF (20 ml/5 ml), respectivamente, y la temperatura se redujo a 10 °C bajo protección con N₂; se añadió tBuONa (2,16 g), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1,0 h; la reacción se completó, la temperatura se redujo a 10 °C, se añadió agua (100 ml) para la dilución, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 198-4 (3,26 g, 95,3 % de rendimiento). ESI-MS m/z: 458,6 [M+H]⁺.

25 Etapa 5: Síntesis del compuesto 198-5

El intermedio 198-4 (3,26 g) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadieron DCM anhidro (50 ml) y TFA (10 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 3,0 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto oleoso de color rojo en bruto

198-5 (3,58 g). ESI-MS m/z: 401,3 [M+H]⁺.

Etapas 6: Síntesis del compuesto 198-6

El compuesto 198-5 (231 mg), M11 (136 mg), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg) y carbonato de potasio (80 mg) se pesaron y se añadieron respectivamente en un matraz de dos bocas de 100 ml, se añadieron tolueno (10 ml), 1,4-dioxano (3 ml) y 3 ml de agua, la atmósfera se reemplazó por N₂ 3 veces, y la mezcla se calentó a 65 °C y se hizo reaccionar durante 5 h. Después de que se completase la reacción, a la solución de reacción se le añadieron EA y agua (20 ml cada vez), la mezcla se extrajo, la fase acuosa se extrajo además dos veces con EA, las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto objetivo 198-6 (337 mg). ESI-MS m/z: 899,5 [M+H]⁺.

Etapas 7: Síntesis del compuesto 198-7

El intermedio 198-6 (337 mg) se añadió a un matraz de tres bocas de 50 ml, se añadieron DCM anhidro (10 ml) y TEA (0,3 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente bajo protección con nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de anhídrido metanosulfónico (105 mg) en ACN (1 ml). Después de que se completase la reacción, se diluyó con una solución saturada de salmuera, se extrajo con DCM/MeOH (10:1), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto objetivo 198-7 (380 mg). ESI-MS m/z: 977,5 [M+H]⁺.

Etapas 8: Síntesis del compuesto 198-8

El intermedio 198-7 (380 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 50 ml, se añadieron Cs₂CO₃ (380 mg) y DMF anhidra (14 ml), y la reacción se realizó a 60 °C durante 1 h bajo protección con N₂. Después de que se completase la reacción, se diluyó con agua (140 ml), se extrajo con EA, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 198-8 en bruto (410 mg). ESI-MS m/z: 881,2 [M+H]⁺.

Etapas 9: Síntesis del compuesto 198-9

El compuesto 198-8 (410 mg) se añadió en un matraz de una sola boca de 25 ml, se añadieron DCM anhidro (11 ml) y TFA (4 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que se completase la reacción, se concentró a

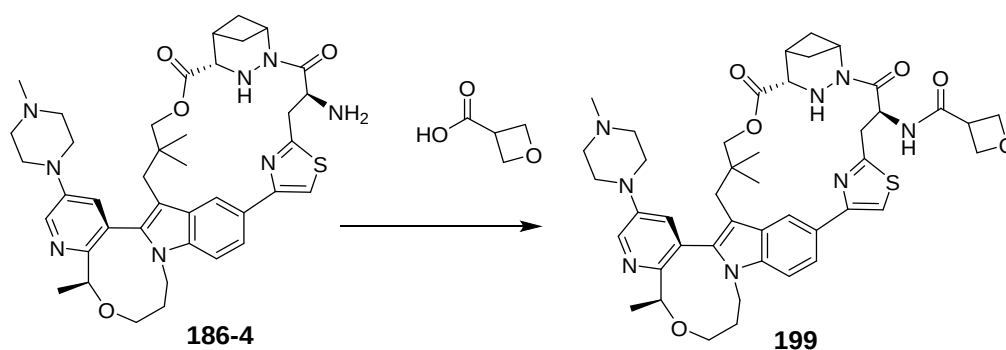
presión reducida a sequedad. El residuo se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM/MeOH (10:1), la fase orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto objetivo 198-9 (295 mg). ESI-MS m/z : 781,4 $[M+H]^+$.

5 Etapa 10: Síntesis del compuesto 198

En un matraz de una sola boca de 25 ml se añadió ácido REL-(1R,2R,3S)-2,3-dimetilciclopropano-1-carboxílico (65 mg), se pesaron y se añadieron HATU (174 mg), N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml) y acetonitrilo anhidro (10 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min; se añadió gota a gota una solución en acetonitrilo liberada previamente (8 ml) de 198-9 (295 mg) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de que se completase la reacción, se concentró directamente, y el concentrado se purificó por preparación (acetonitrilo al 60 %/agua) para obtener el compuesto objetivo 198 (81,8 mg). ESI-MS m/z : 877,4 $[M+H]^+$.

15 ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45-8,34 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,56 – 5,47 (m, 1H), 5,28 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,75-4,70 (m, 3H), 4,65 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,00 (dd, J = 14,9, 4,3 Hz, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,63 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,45 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 5H),
20 3,23 – 3,10 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 4H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,73 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 1,54-1,44 (m, 6H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,38 (s, 3H).

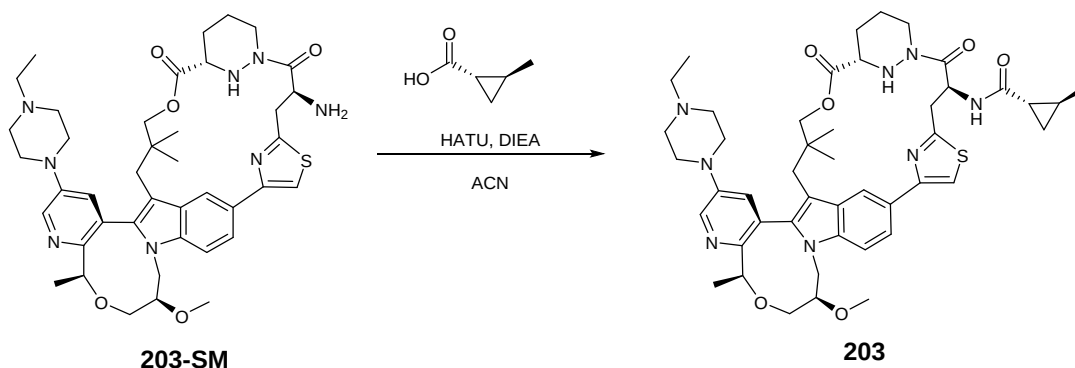
Ejemplo 199: Síntesis del compuesto
25 N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹-dihidro-1⁵H, 1⁷H-8-oxa-6²,6³-diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)oxetano-3-carboxamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 199

El compuesto 186-4 (30 mg, 0,04 mmol) y el compuesto ácido oxetano-3-carboxílico (6,22 mg, 0,06 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2,00 ml). se
 5 añadió N-metilimidazol (16,67 mg, 0,20 mmol) y finalmente se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (17,09 mg, 0,06 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se controló por LCMS y se confirmó que estaba completa. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo dos veces con
 10 EA, se lavó una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó de forma rotatoria y se purificó por preparación para obtener el compuesto 199 (16,7 mg). ESI-MS m/z: 823,47 [M+H]⁺.

Ejemplo 203: Síntesis del compuesto (1S,2S)-N-((1⁵S,1⁸R,6³S,4S,Z)-1²-(4-etilpiperazin-1-il)-1⁸-metoxi-1⁵,10,10-trimetil-5,7-dio
 15 xo-1⁸,1⁹,6¹,6²,6³,6⁴,6⁵,6⁶-octahidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonin o[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(1,3)-piridazinacicoundecafano-4-il)-2-metilciclopropano-1-carboxamida

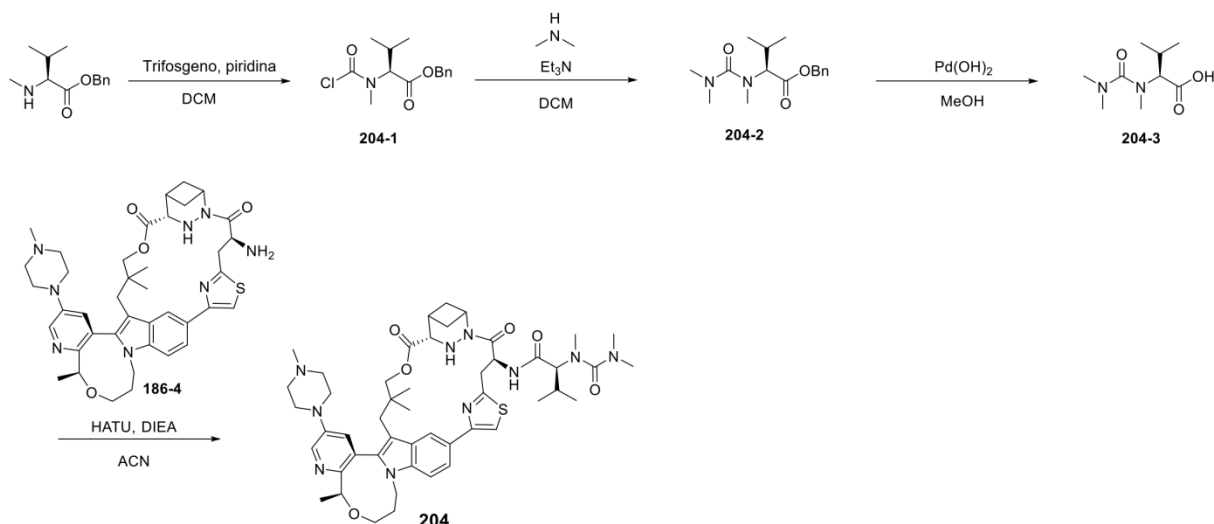


En un matraz de una sola boca de 50 ml se añadieron secuencialmente ácido
 20 (1S,2S)-2-metilciclopropano-1-carboxílico (12,47 mg, 0,12 mmol), HATU (78,94 mg,

0,21 mmol), DIEA (0,10 ml, 0,62 mmol) y acetonitrilo (2,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y, a continuación, se añadió una solución de 203-SM (80,00 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml). Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió directamente a 30 ml de agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 20 ml de DCM, se lavó dos veces con 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para obtener un producto en bruto del producto objetivo. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 97:3 a 90:10) para obtener finalmente el compuesto objetivo 203 (76,2 mg). ESI-MS m/z: 853,45, [M+H]⁺. (203-SM se sintetizó con referencia al compuesto 161-6).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55-8,48 (m, 2H), 8,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,53 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,30-4,19 (m, 3H), 4,15 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,71-3,56 (m, 8H), 3,52 (dd, J = 13,3, 10,2 Hz, 1H), 3,37 (s, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (dd, J = 13,6, 8,3 Hz, 7H), 3,01 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 11,3, 4,9 Hz, 1H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,12 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,0-0,93 (m, 5H), 0,88 (c, J = 3,8 Hz, 1H), 0,57 (dd, J = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 0,31 (s, 3H).

Ejemplo 204: Síntesis del compuesto (2S)-3-metil-N-((1⁵S,6⁴S,4S,Z)-1⁵,10,10-trimetil-1²-(4-metilpiperazin-1-il)-5,7-dioxo-1⁸,1⁹-dihidro-1⁵H,1⁷H-8-oxa-6²,6³-diaz-1(13,15)-pirido[3',2':7,8][1,5]oxazonino[5,6-a]indola-2(4,2)-tiazola-6(2,4)-biciclo[3.1.1]heptanacicloundecafano-4-il)-2-(1,3,3-trimetilureido)butanamida



Etapas 1: Síntesis del compuesto 204-1

En un matraz de tres bocas de 100 ml se añadieron secuencialmente en L-valinato de bencilo (1,00 g, 4,52 mmol) y DCM (10,00 ml). Bajo protección con nitrógeno, con enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente una solución mixta de trifosgeno (0,54 g, 1,81 mmol), piridina (1,07 g, 13,56 mmol) y DCM (10,00 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 3 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se concentró a sequedad para obtener el producto objetivo 204-1 (1,28 g, líquido de color rojo). ESI-MS m/z: 284,71 [M+H]⁺.

Etapas 2: Síntesis del compuesto 204-2

El compuesto 204-1 (1,28 g, 4,51 mmol) y DIEA (1,75 g, 13,53 mmol) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. Bajo protección con nitrógeno, con enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente dimetilamina (6,77 ml, 2 M en THF, 13,53 mmol) y, a continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió lentamente a 60 ml de hielo-agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 50 ml de EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo 204-2 (0,75 g, líquido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 293,41 [M+H]⁺.

Etapas 3: Síntesis del compuesto 204-3

El compuesto 204-2 (0,75 g, 2,57 mmol), Pd(OH)₂ (0,36 g, 2,57 mmol) y MeOH (15,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 100 ml. En atmósfera de hidrógeno, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de
 5 reacción se filtró directamente a través de celite, y la torta de filtro se lavó tres veces con 10 ml de MeOH. La fase orgánica se evaporó de forma rotatoria y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto objetivo 204-3 (0,30 g, líquido de color amarillo claro). ESI-MS m/z: 203,27 [M+H]⁺.

Etapas 4: Síntesis del compuesto 204

El compuesto 204-3 (10,68 mg, 0,05 mmol), 186-4 (30,00 mg, 0,04 mmol), N-metilimidazol (0,02 ml, 0,20 mmol) y ACN (15,00 ml) se añadieron secuencialmente en un matraz de una sola boca de 25 ml. A continuación, bajo protección con nitrógeno y enfriamiento en un baño de hielo-agua, se añadió TCFH/hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (17,09 mg, 0,06 mmol). Después de que se
 15 completase la reacción, según se controló por LC-MS, la solución de reacción se añadió directamente a 30 ml de agua para interrumpir la reacción, a continuación se extrajo tres veces con 20 ml de DCM, se lavó dos veces con 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se separó por cromatografía en columna para obtener el compuesto
 20 objetivo 204 (29,80 mg). ESI-MS m/z: 923,36 [M+H]⁺.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,40 (t, J = 2,6 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,67-3,53 (m, 3H), 3,26 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 3,18-3,14 (m, 1H), 3,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,82 (d, J = 5,1 Hz, 9H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,22 (s, 5H), 2,16 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,64 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (s, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 5H), 0,87 (dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 5H).

Otros compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos similares como se ha descrito en los ejemplos anteriores.

Pruebas biológicas

Experimento farmacológico 1: Ensayo de inhibición de la proliferación celular (AGS)

Las células tumorales mutantes KRAS-G12D (AGS) se sembraron en placas de 96 pocillos de baja adherencia a una densidad celular de 1×10^3 células/pocillo y se cultivaron durante una noche en una incubadora de cultivo celular. Después de la adhesión celular, los compuestos para el ensayo se añadieron a las placas de 96 pocillos a concentraciones finales de 10000, 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64, 0,13, 0,03, 0 nM (la concentración final de DMSO para todas fue del 0,5 %). Después de la incubación a 37 °C durante 96 h, a cada pocillo se le añadieron 50 µl de una solución de trabajo Cell-titer GLO, se mezcló con agitación, se incubó a temperatura ambiente durante 10 min, y el valor de luminiscencia se leyó en un lector de microplacas multifunción. Los datos de luminiscencia se calcularon y se convirtieron en porcentaje de inhibición. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de inhibición} = (\text{Valor máximo} - \text{Valor medido}) / (\text{Valor máximo} - \text{Blanco}) \times 100 \%$$

(El "Valor máximo" proviene del pocillo de control con DMSO al 0,5 %, "Blanco" proviene del pocillo de control en blanco y "Valor medido" proviene del pocillo tratado con el compuesto).

El ajuste de curvas se realizó usando el software GraphPad Prism para obtener los valores de CI_{50} , véase la Tabla 1.

Experimento farmacológico 2: Ensayo de inhibición de la proliferación celular (SW620)

Las células tumorales mutantes KRAS-G12V SW620 se sembraron en placas de 96 pocillos de baja adherencia a una densidad celular de 1×10^3 células/pocillo y se cultivaron durante una noche en una incubadora de cultivo celular. Después de la adhesión celular, los compuestos de prueba se añadieron a las placas de 96 pocillos a concentraciones finales de 10000, 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64, 0,13, 0,03, 0 nM (la concentración final del DMSO fue del 0,5 % para todas). Después de la incubación a 37 °C durante 96 h, a cada pocillo se le añadieron 50 µl de una solución de trabajo Cell-titer GLO, se mezcló con agitación, se incubó a temperatura ambiente durante 10 min, y el valor de luminiscencia se leyó en un lector de microplacas multifunción. Los

datos de luminiscencia se calcularon y se convirtieron en porcentaje de inhibición. El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de inhibición} = (\text{Valor máximo} - \text{Valor medido}) / (\text{Valor máximo} - \text{Blanco}) \times 100 \%$$

(El "Valor máximo" proviene del pocillo de control con DMSO al 0,5 %, "Blanco" proviene del pocillo de control en blanco y "Valor medido" proviene del pocillo tratado con el compuesto).

El ajuste de curvas se realizó usando el software GraphPad Prism para obtener los valores de CI_{50} , véase la Tabla 1.

Experimento farmacológico 3: Ensayo de inhibición de unión celular KRAS G12D-cRAF

Se usó luciferasa NanoLuc® como donante de energía y se usó el ligando fluorescente NanoBRET™ 618 marcado con la proteína HaloTag® como aceptor de energía para detectar interacciones proteína-proteína en células vivas.

Células estables AD293 transfectadas con la luciferasa KRAS G12D-NanoLuc® y la proteína marcadora cRAF RBD-HaloTag® se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 1×10^4 células/pocillo. Excepto en los pocillos con medio de cultivo como control en blanco, se añadió el ligando fluorescente NanoBRET™ 618 a todos los demás pocillos, y las placas se incubaron durante una noche en una incubadora de cultivo celular. Después de la adhesión celular, los compuestos de prueba se añadieron a las placas de 96 pocillos a concentraciones finales de 1000 nM, 250 nM, 62,5 nM, 15,6 nM, 3,9 nM, 0,98 nM, 0,24 nM y DMSO al 0,1 %. Se añadió DMSO al 0,1 % a los pocillos de control en blanco. Después de la incubación durante 3 h, se añadió sustrato NanoBRET™ Nano-Glo® a las placas de 96 pocillos, se mezcló con agitación, se incubó a temperatura ambiente durante 10 min, y el valor de luminiscencia se leyó en un lector de microplacas multifunción. Los datos de luminiscencia se calcularon y se convirtieron en porcentaje de inhibición. El porcentaje de inhibición de la unión de KRAS G12D-cRAF se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de inhibición} = (\text{Valor máximo} - \text{Valor medido}) / (\text{Valor máximo} - \text{Blanco}) \times 100 \%$$

("Máx" proviene del pocillo de control con DMSO al 0,1 %, "Blanco" proviene del pocillo de control en blanco y "Valor medido" proviene del pocillo tratado con el compuesto).

El ajuste de curvas se realizó usando el software GraphPad Prism para obtener los valores de CI_{50} , véase la Tabla 1.

Experimento farmacológico 4: Ensayo de inhibición de unión celular KRAS G12V-cRAF

Se usó luciferasa NanoLuc® como donante de energía y se usó el ligando fluorescente NanoBRET™ 618 marcado con la proteína HaloTag® como aceptor de energía para detectar interacciones proteína-proteína en células vivas.

Células estables AD293 transfectadas con la luciferasa KRAS G12V-NanoLuc® y la proteína marcadora cRAF RBD-HaloTag® se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 1×10^4 células/pocillo. Excepto en los pocillos con medio de cultivo como control en blanco, se añadió el ligando fluorescente NanoBRET™ 618 a todos los demás pocillos, y las placas se incubaron durante una noche en una incubadora de cultivo celular. Después de la adhesión celular, los compuestos de prueba se añadieron a las placas de 96 pocillos a concentraciones finales de 1000 nM, 250 nM, 62,5 nM, 15,6 nM, 3,9 nM, 0,98 nM, 0,24 nM y DMSO al 0,1 %. Se añadió DMSO al 0,1 % a los pocillos de control en blanco. Después de la incubación durante 3 h, se añadió sustrato NanoBRET™ Nano-Glo® a las placas de 96 pocillos, se mezcló con agitación, se incubó a temperatura ambiente durante 10 min, y el valor de luminiscencia se leyó en un lector de microplacas multifunción. Los datos de luminiscencia se calcularon y se convirtieron en porcentaje de inhibición. El porcentaje de inhibición de la unión de KRAS G12V-cRAF se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

Porcentaje de inhibición = $(\text{Valor máximo} - \text{Valor medido}) / (\text{Valor máximo} - \text{Blanco}) \times 100 \%$

(El "Valor máximo" proviene del pocillo de control con DMSO al 0,1 %, "Blanco" proviene del pocillo de control en blanco y "Valor medido" proviene del pocillo tratado con el compuesto).

El ajuste de curvas se realizó usando el software GraphPad Prism para obtener los valores de CI_{50} , véase la Tabla 1.

Tabla 1

N.º de ejemplo	AGS(G12D) (nM)	SW620(G12V) (nM)	NanoBRET KRAS G12D (nM)	NanoBRET KRAS G12V (nM)
1	7,86	0,54	6,1	29,9
2	8,7	1,56	29,1	205,6
4	51,9	6,2	155,5	650,5
5	6,92	1,08	25,91	78,79
21	2,19	1,46	3,95	15,13
22	2,62	1,03	6,6	22,86
37	4,28	1,02	5,32	22,37
38	4,2	1,72	8,6	31,86
39	33,72	8,17	22,13	86,4
40	22,36	4,29	15,75	61,1
80	1,76	0,30	5,7	21,3
81	0,79	0,11	3,14	9,6
83	2,04	0,33	2,88	11,9
84	1,15	0,19	2,76	9,17
85	3,72	0,63	5,56	19,88
86	1,19	0,17	2,19	10,98
87	8,3	2,75	38,8	183,8
88	1,1	0,32	5,9	20,4
91	1,51	0,21	2,7	10,29
92	1	0,33	3,7	12,7
94	2,68	0,34	6,55	22,75
96	2,4	1,07	5,99	19,81
97	2,69	0,42	11,93	61,82
98	13,24	3,87	14,8	61,7
99	0,74	0,14	4,25	13,32
100	0,44	0,1	4,55	21,7
101	1,4	0,26	2,74	12,01
102	0,38	0,17	4,13	14,7
103	0,85	0,21	7,74	22,16
104	0,63	0,2	3,2	11,79
105	0,69	0,24	4,55	16,63
106	0,86	0,24	6,39	27,4
107	0,93	0,45	3,7	19,9
108	0,58	0,28	6,1	37,9
109	1,02	0,2	6,2	14,87
110	1,12	0,15	4,17	14,02
112	2,68	0,34	8,39	34,23
113	3,6	0,54	7,1	23,88
114	15,7	3,4	19,4	65,75

115	1,72	0,9	4,28	16,33
116	8,27	4,1	9,57	37,77
117	0,86	0,21	1,8	8,1
118	3,77	1,5	7,2	30,56
124	4,67	1,45	8,38	17,98
125	2,8	0,6	4,55	14,67
127	4,5	1,2	4,51	17,68
128	1,28	0,29	2,5	11,4
130	1,8	0,85	3,4	16,3
131	1,31	0,51	2,57	11,04
132	1,27	0,34	1,37	5,38
133	1,25	0,79	9,2	40,9
134	1,7	1,44	13,7	59
135	2,2	0,7	2,39	10,62
136	5,6	1,5	4,59	19,61
137	0,79	0,21	1,11	5,86
138	1,59	0,63	3,2	14,7
140	0,38	0,14	1,8	9,3
142	0,3	0,09	1,88	5,61
146	1,4	0,6	1,97	8,52
149	3,19	1,09	3,48	10,94
150	0,93	0,16	1,61	8,1
151	/	/	3,29	24,27
153	1,33	0,28	/	/
154	1,95	0,91	4,2	19,3
155	1,38	0,62	/	/
156	8,27	/	/	/
157	3,31	0,58	/	/
158	0,58	0,11	1,01	5,06
159	0,21	0,06	0,38	3,83
160	2,25	0,98	/	/
161	0,71	0,24	0,92	4,52
162	1,08	/	/	/
163	1,44	0,2	/	/
165	0,19	0,05	0,76	3,8
166	0,36	0,14	/	/
171	0,11	0,04	0,24	3,04
172	1,1	0,32	2,02	6,7
183	2,0	0,6	2,7	17,6
184	0,9	0,65	/	/
186	0,42	0,15	0,8	5,4
191	0,45	0,28	/	/
192	1,5	0,9	4,3	16,3

193	0,9	0,2	1,2	27,1
194	3,0	1,4	/	/
195	0,6	0,06	/	/
197	0,03	0,01	0,3	2,0
198	0,37	0,09	2,0	8,4
199	39	4,1	/	/
200	3,9	1,0	13,8	37,6
203	2,1	3,3	/	/
204	0,4	0,2	/	/

Experimento farmacológico 5: Estudio PK de compuestos en ratones

El compuesto de prueba se mezcló con el vehículo (DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica al 85 %), se agitó vorticialmente y se sometió a sonicación para preparar una solución para inyección intravenosa transparente de 0,2 mg/ml. El compuesto de prueba se mezcló con el vehículo (PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/tampón de acetato al 70 % a pH 4,5), se agitó vorticialmente y se sometió a sonicación para preparar una solución oral transparente de 1 mg/ml. Se seleccionaron ratones ICR hembra de 6 a 7 semanas de edad y se les administró el compuesto de prueba por vía intravenosa (IV) y oral (PO), respectivamente. Se extrajeron muestras de sangre completa en 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h para la vía intravenosa, y en 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h para la vía oral. Las dosis administradas y los protocolos experimentales se muestran en la Tabla 2 a continuación. Las concentraciones del fármaco se analizaron mediante un método por LC-MS/MS, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el software Phoenix WinNonlin (Pharsight, EE. UU.). Los resultados PK se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2

Grupo	Número de animales	Compuesto de Prueba	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Volumen de administración (ml/kg)	Concentración de administración (mg/ml)	Vehículo
G1	3	186	IV	1	5	0,2	DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica al 85 %

G2	3		PO	10	10	1	PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/tampón de acetato al 70 % a pH 4,5
G3	3	198	IV	1	5	0,2	DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica al 85 %
G4	3		PO	10	10	1	PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/tampón de acetato al 70 % a pH 4,5

Tabla 3

Parámetros de PK (Media)	IV 1 mg/kg (n = 3)	PO 10 mg/kg (n = 3)	IV 1 mg/kg (n = 3)	PO 10 mg/kg (n = 3)
	Compuesto 186		Compuesto 198	
T _{1/2} (h)	9,31	ND	8,9	ND
T _{máx} (h)	/	4	/	2
C ₀ /C _{máx} (ng/ml)	571	679	462	1300
AUC _{0-t} (h x ng/ml)	3258	10138	2453	13249
V _{ss} (l/kg)	3,09	/	4,66	/
CL (ml/min/kg)	4,45	/	5,75	/
F	/	31,1	/	54,0

Experimento farmacológico 6: Estudio PK de compuestos en ratas

El compuesto de prueba se mezcló con el vehículo (DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica al 85 %), se agitó vorticialmente y se sometió a sonicación para preparar una solución para inyección intravenosa transparente de 0,5 mg/ml. El compuesto de prueba se mezcló con el vehículo (PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/tampón de acetato al 70 % a pH 4,5), se agitó vorticialmente y se sometió a sonicación para preparar una solución oral transparente de 1 mg/ml. Se seleccionaron ratas SD macho de 6 a 7 semanas de edad y se les administró el compuesto de prueba

por vía intravenosa (IV) y oral (PO), respectivamente. Se extrajeron muestras de sangre completa en 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h para la vía intravenosa, y en 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h y 24 h para la vía oral. Las dosis administradas y los protocolos experimentales se muestran en la Tabla 4 a continuación. Las concentraciones del fármaco se analizaron mediante un método por LC-MS/MS, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el software Phoenix WinNonlin (Pharsight, EE. UU.). Los resultados PK se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4

Grupo	Número de animales	Compuesto de Prueba	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Volumen de administración (ml/kg)	Concentración de administración (mg/ml)	Vehículo
G1	3	186	IV	1	2	0,5	DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica 85 %
G2	3		PO	10	10	1	PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/Tampón de acetato al 70 % a pH 4,5
G3	3	184	IV	1	2	0,5	DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica 85 %
G4	3		PO	10	10	1	PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/Tampón de acetato al 70 % a pH 4,5
G5	3	192	IV	1	2	0,5	DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica 85 %
G6	3		PO	10	10	1	PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/Tampón de acetato al 70 % a pH 4,5
G7	3	198	IV	1	2	0,5	DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica 85 %
G8	3		PO	10	10	1	PEG400 al 20 %/Solutol al 10 %/Tampón de acetato al 70 % a pH 4,5

Tabla 5

Parámetros de PK (Media)	IV 1 mg/kg (n = 3)				PO 10 mg/kg (n = 3)			
	Compuesto 186	Compuesto 184	Compuesto 192	Compuesto 198	Compuesto 186	Compuesto 184	Compuesto 192	Compuesto 198
$T_{1/2}$ (h)	8,40	9,07	4,93	7,22	ND	ND	5,13	ND
$T_{m\acute{a}x}$ (h) *	/	/	/	/	4,00	3,33	3,33	3,33
$C_0/C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	4246	2210	4221	6059	1367	796	472	2060
AUC_{0-t} (h x ng/ml)	7507	5558	4505	6940	14624	10910	5350	22484
V_{ss} (l/kg)	1,20	1,71	1,11	1,08	/	/	/	/
CL (ml/min/kg)	1,93	2,56	3,59	2,22	/	/	/	/
F	/	/	/	/	19,5	19,6	11,9	32,4

Experimento farmacológico 6: Estudio PK de compuestos en perros

El compuesto de prueba se mezcló con el vehículo (DMSO al 10 %/SolutoI al 5 %/solución salina fisiológica al 85 %), se agitó vorticialmente y se sometió a sonicación para preparar una solución para inyección intravenosa transparente de 1 mg/ml. El compuesto de prueba se mezcló con el vehículo (DMSO al 10 % + HS15 al 5 % + solución acuosa 10 mM al 85 %), se agitó vorticialmente y se sometió a sonicación para preparar una solución oral transparente de 0,6 mg/ml. Se seleccionaron perros beagle (dos machos y una hembra) y se les administró el compuesto de prueba por vía intravenosa (IV) y oral (PO), respectivamente. Se extrajeron muestras de sangre completa en 0 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h y 72 h para la vía intravenosa, y en 0 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h y 72 h para la vía oral. Las dosis administradas y los protocolos experimentales se muestran en la Tabla 6 a continuación. Las concentraciones del fármaco se analizaron mediante un método por LC-MS/MS, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el software Phoenix WinNonlin (Pharsight, EE. UU.). Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 6

Grupo	Número de animales	Compuesto de Prueba	Vía de administración	Dosis (mg/kg)	Volumen de administración (ml/kg)	Concentración de administración	Vehículo
-------	--------------------	---------------------	-----------------------	---------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------

						(mg/ml)	
G1	3	186	IV	1	1	1	DMSO al 10 %/Solutol al 5 %/solución salina fisiológica 85 %
G2	3		PO	3	5	0,6	DMSO al 10 %+HS15 al 5 %+solución acuosa 10 mM al 85 % de ácido cítrico

Tabla 7

Parámetros de PK (Media)	IV 1 mg/kg (n = 3)	PO 3 mg/kg (n = 3)
	Compuesto 186	
T _{1/2} (h)	34,8	ND
T _{máx} (h)	/	1,17
C ₀ /C _{máx} (ng/ml)	2015	608
AUC _{0-t} (h x ng/ml)	16625	20528
V _{ss} (l/kg)	2,62	/
CL (ml/min/kg)	0,659	/
F	/	41,2

Aunque la presente invención se ha descrito completamente a través de sus realizaciones, es importante señalar que diversos cambios y modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Dichos cambios y modificaciones se incluirán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas de la presente invención.